



Grundlagenkurs

**für Prüfer und Mitglieder eines Prüfungsteams
von klinischen Prüfungen, Leistungsstudien oder sonstigen klinischen Prüfungen
nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel),
Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) und Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika)**

Hannover, 25. November 2025

Dr. med. Thorsten Gorbauch
Facharzt für Klinische Pharmakologie
Wiesbaden
Kontakt: TG@gorbauch.de, Tel. 0611-41140897



- Ich habe von folgenden Firmen Vortrags- bzw. Beratungshonorare erhalten:
 - Roche
 - Boehringer Ingelheim
 - Omnicare
 - CSL Behring
 - Pfizer
 - Pascoe
 - kfgn
 - GermanOncology
 - RNA Diagnostics
 - Takeda Pharma
 - Pratia
 - Helios
 - MSD
 - AbbVie
 - Celgene
 - AstraZeneca
 - Novocure
 - Merck
 - Novartis
 - Siteworks
 - Atral-Secal
 - Abbott
- Ich bin Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (DGPharMed)



BEKAN

Bes

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat die folgenden curricularen Fortbildungen in seiner Sitzung vom 21./22.04.2022 auf Empfehlung der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern beschlossen. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. hat die curricularen Fortbildungen am 19.04.2022 verabschiedet:

Grundlagenkurs für Mitglieder eines Prüfungsteams bei klinischen oder sonstigen klinischen Prüfungen oder Leistungsstudien nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel), Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) oder Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika) (DOI: 10.3238/arztbl2022.Grundlagenkurs_AMG_MPDG_2022)

Aufbaukurs für Prüfer und Hauptprüfer bei klinischen oder sonstigen klinischen Prüfungen oder Leistungsstudien nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel), Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) oder Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika) (DOI: 10.3238/arztbl2022.Aufbaukurs_AMG_MPDG_2022)

Auffrischungskurs für Mitglieder eines Prüfungsteams bei klinischen oder sonstigen klinischen Prüfungen oder Leistungsstudien nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel), Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) oder Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika) (DOI: 10.3238/arztbl2022.Auffrischungskurs_AMG_MPDG_2022)

Die curricularen Fortbildungen der Bundesärztekammer und des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen e.V. sind abrufbar auf der Internetseite der Bundesärztekammer:
<https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/ethikkommissionen-der-landesaerztekammern/pruefer/>

Es wurde zugleich beschlossen, dass die curricularen Fortbildungen in der Fassung vom 26.03.2021 (Bekanntgabe in Dtsch Ärztebl 118; Heft 12 [26.03.2021]: A-648 / B-544) gegenstandslos sind.
[07.10.2016]: A-1780 / B-1500 / C-1492) gegenstandslos sind.

BUNDESÄRZTEKAMMER

Bekanntmachungen

Beschluss der Bundesärztekammer

Sitzung vom 19. April 2013
Geschäftsführungen und der
särztekammern und des
Bundesrepublik Deutschland e.V.
beschlossen:

**Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen
dem Medizinproduktegesetz (MPG)**



Bekanntmachungen

Beschluß der Bundesärztekammer

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat die folgenden curricularen Fortbildungen in seiner Sitzung vom 03.07.2025 auf Empfehlung der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern beschlossen. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. hat die curricularen Fortbildungen am 06.06.2025 verabschiedet:

Grundlagenkurs für Prüfer und ärztliche Mitglieder eines Prüfungsteams von klinischen Prüfungen, Leistungsstudien oder sonstigen klinischen Prüfungen nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel), Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) und Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika)
(DOI: 10.3238/arztbl.2025.Grundlagenkurs_AMG_MPDG_2025)

Aufbaukurs für Prüfer, Hauptprüfer und Leiter von klinischen Prüfungen, Leistungsstudien oder sonstigen klinischen Prüfungen nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel), Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) und Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika)
(DOI: 10.3238/arztbl.2025.Aufbaukurs_AMG_MPDG_2025)

Auffrischungskurs für Prüfer und ärztliche Mitglieder eines Prüfungsteams von klinischen Prüfungen, Leistungsstudien oder sonstigen klinischen Prüfungen nach den Europäischen Verordnungen (EU) Nr. 536/2014 (Humanarzneimittel), Nr. 2017/745 (Medizinprodukte) und Nr. 2017/746 (In-vitro-Diagnostika)
(DOI: 10.3238/arztbl.2025.Auffrischungskurs_AMG_MPDG_2025)

Die curricularen Fortbildungen der Bundesärztekammer und des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen e.V. sind abrufbar auf der Internetseite der Bundesärztekammer:

<https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/ethikkommissionen-der-landesaerztekammern/curriculare-fortbildungen-pruefer>

Es wurde zugleich beschlossen, dass die curricularen Fortbildungen in der Fassung vom 26.04.2022 (Bekanntgabe in Deutsches Ärzteblatt | Jg. 119 | Heft 19 | 13. Mai 2022) gegenstandslos sind.

A 852

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 122 | Heft 14 | 11. Juli 2025

- www.akek.de
- Deutsches Ärzteblatt | Jg. 122 | Heft 14 | 11. Juli 2025



- **Grundlagenkurs (8 UE)**
- **Aufbaukurs (8 UE)**
- **Aufrischungskurs (4 UE)**
- **Updatekurs (mind. 2 UE)**

1 Unterrichtseinheit („UE“) = 45 Minuten

**Richtlinie
zur Bewertung der Qualifikation
von Prüfern¹, Hauptprüfern, Leitern und
ärztlichen Mitgliedern von Prüfungsteams
durch Ethik-Kommissionen**

von Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik
Deutschland e. V. und Bundesärztekammer

in der von der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. vom 06.06.2025 sowie vom Vorstand der Bundesärztekammer in seiner Sitzung vom 03.07.2025 verabschiedeten Fassung.

Die Richtlinie wurde am 11.07.2025 veröffentlicht.

Sie tritt am 12.07.2025 in Kraft.



Arbeitskreis & Mitglieder Forschung & Qualität Patienten & Studienteilnahme Ethik & Wissenschaft

[STARTPAGE](#) > [STARTSEITE](#)

[ÜBER UNS](#)

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen ist der Zusammenschluss von 49 Ethik-Kommissionen. Der AKEK fördert die ethische Integrität und wissenschaftliche Qualität der medizinischen Forschung. Der Schutz von Patientinnen und Patienten, der Probandenschutz und generell der Schutz von Studienteilnehmern steht dabei ebenso im Zentrum unseres Handelns wie die Wahrung einer freien, fortschrittlichen Wissenschaft in der Medizin.

Ohne positives Votum einer Ethik-Kommission ist es daher in Deutschland nicht erlaubt, eine klinische Studie mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten zu beginnen. Bei der Beteiligung von Ärztinnen und Ärzten an Sonstigen Studien, also außerhalb von Arzneimittel- und Medizinproduktegesetz, bedarf es eines Ethikvotums.

[ÜBERBLICK ÜBER DIE AUFGABEN DES AKEK](#)

A large red arrow points from the text "Ohne positives Votum einer Ethik-Kommission ist es daher in Deutschland nicht erlaubt, eine klinische Studie mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten zu beginnen." to the "ÜBERBLICK ÜBER DIE AUFGABEN DES AKEK" button.



Arbeitskreis & Mitglieder

Forschung & Qualität

Patienten & Studienteilnahme

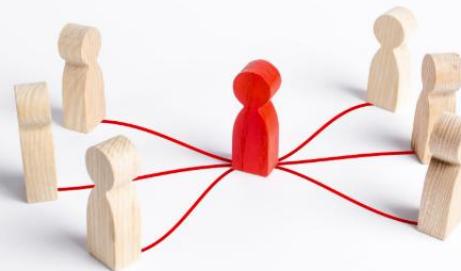
Ethik & Wissenschaft



[STARTPAGE](#) > PRÜFERQUALIFIKATION - CURRICULARE FORTBILDUNGEN

Wenn Ärzte und Ärztinnen an klinischen Prüfungen teilnehmen, um neue Arzneimittel oder Medizinprodukte zu testen, müssen sie in folgenden Punkten besonders qualifiziert sein:

1. Sie müssen Experten auf dem Fachgebiet sein, für das die neuen Produkte entwickelt werden.
2. Sie müssen sicherstellen, dass die ethischen Prinzipien und rechtlichen Vorschriften eingehalten werden.



1. Grundlagen

- Ethische Grundlagen
- Rechtliche Grundlagen im Überblick
- Methodische Grundlagen

2. Durchführung

- Aufklärung und Einwilligung
- Reguläre Durchführung
- Unerwünschte Ereignisse, Sicherheitsberichterstattung

3. Lernerfolgskontrolle



1. Grundlagen: Ethische Grundlagen





„Deklaration von Helsinki“

 WORLD MEDICAL ASSOCIATION

Join Us

Connect with us:    

WHAT WE DO POLICY PUBLICATIONS NEWS & PRESS WHO WE ARE JUNIOR DOCTORS MEMBERS' AREA

[Policy](#) / [Current Policies](#) / [WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants](#)

A- A+

WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS



*Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
and amended by:*

13th December 2024

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

Policy Types

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

Declaration

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

Archived Versions

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

» DoH-Jun1964

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)

» DoH-Oct1975

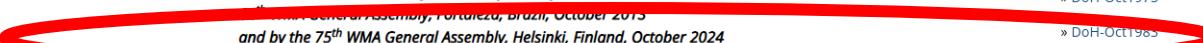
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008

» DoH-Oct1968

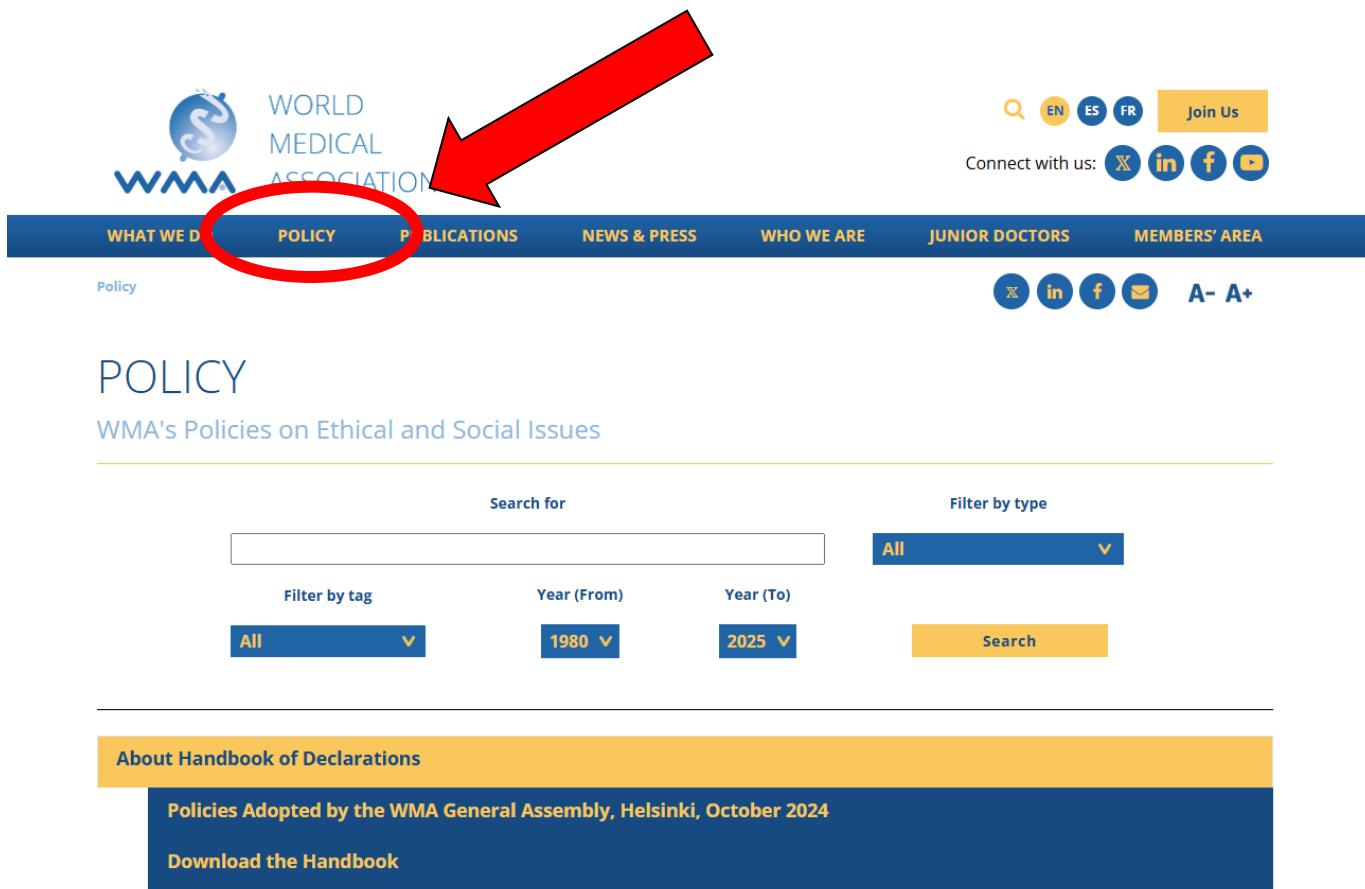
75th WMA General Assembly, Portalegre, Brazil, October 2013

and by the 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024



- Ethische Grundsätze für die **medizinische Forschung am Menschen einschließlich** Forschung an **identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten**
- Erstmals verabschiedet auf der 18. Generalversammlung des Weltärztekongresses in Helsinki, Juni **1964**
- Hervorgegangen u.a. aus dem „**Nürnberger Kodex**“
- Seitdem mehrfach revidiert (1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013) und zuletzt geändert von der **75. Generalversammlung 2024 in Helsinki**

- Die Deklaration von Helsinki ist die international geltende „Basisregel“ für sämtliche **medizinische Forschung am Menschen einschließlich Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten**
- Sie ist per se kein formales „Gesetz“, auf sie wird aber in vielen internationalen und nationalen Gesetzen, Leitlinien und Normen Bezug genommen.
- In verschiedenen Bereichen (z.B. Studien mit Arzneimitteln, Medizinprodukten, In-vitro-Diagnostika) wird die Forschung durch Gesetze und Verordnungen geregelt.
- In Deutschland sind Ärztinnen und Ärzte aufgrund ihrer Berufsordnung verpflichtet, die Deklaration von Helsinki zu beachten – Hierzu gleich mehr!



WMA DECLARATION OF HELSINKI

WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)
59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008
64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 and by the 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024

PREAMBLE

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human participants, including research using identifiable human material or data. The Declaration is intended to be read as a whole, and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.
2. While the Declaration is adopted by physicians, the WMA holds that these principles should be upheld by all individuals, teams, and organizations involved in medical research, as these principles are fundamental to respect for and protection of all research participants, including both patients and healthy volunteers.

GENERAL PRINCIPLES

3. The WMA Declaration of Geneva binds the physician with the words, "The health and well-being of my patient will be my first consideration," and the WMA International Code of Medical Ethics declares "The physician must commit to the primacy of patient health and well-being and must offer care in the patient's best interest."
4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
5. Medical progress is based on research that ultimately must include participants.

1 of 7



Ergänzung der Deklaration von Helsinki hinsichtlich medizinischer Datenbanken und Biodatenbanken:

This Declaration is intended to cover the collection, storage and use of identifiable data and biological material beyond the individual care of patients. In concordance with the Declaration of Helsinki, it provides additional ethical principles for their use in Health Databases and Biobanks.



WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks

*Adopted by the 53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA,
October 2002*

*and revised by the 67th WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, October
2016*

Deklaration von Helsinki

- wichtige Inhalte:

- **Oberste Priorität:** Wohlergehen der Studienteilnehmer (**Patientenschutz/Datenschutz**)!
- **Qualität** des Vorhabens (Prüfplan, Qualifiziertes Personal, Einhaltung therapeutischer Standards, Regulariencompliance, Datenqualität und -vertrauenswürdigkeit)
- **Risiko/Nutzen-Abwägung, Placebos, Therapeutical Equipoise**
- **Votum** einer unabhängigen **Ethikkommission**

Ethikkommission (engl.: ethics committee. EC):

unabhängiges Gremium, dessen Verantwortung darin besteht, klinische Prüfungen zu überprüfen, um sicherzustellen,

➤ daß die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer geschützt sind

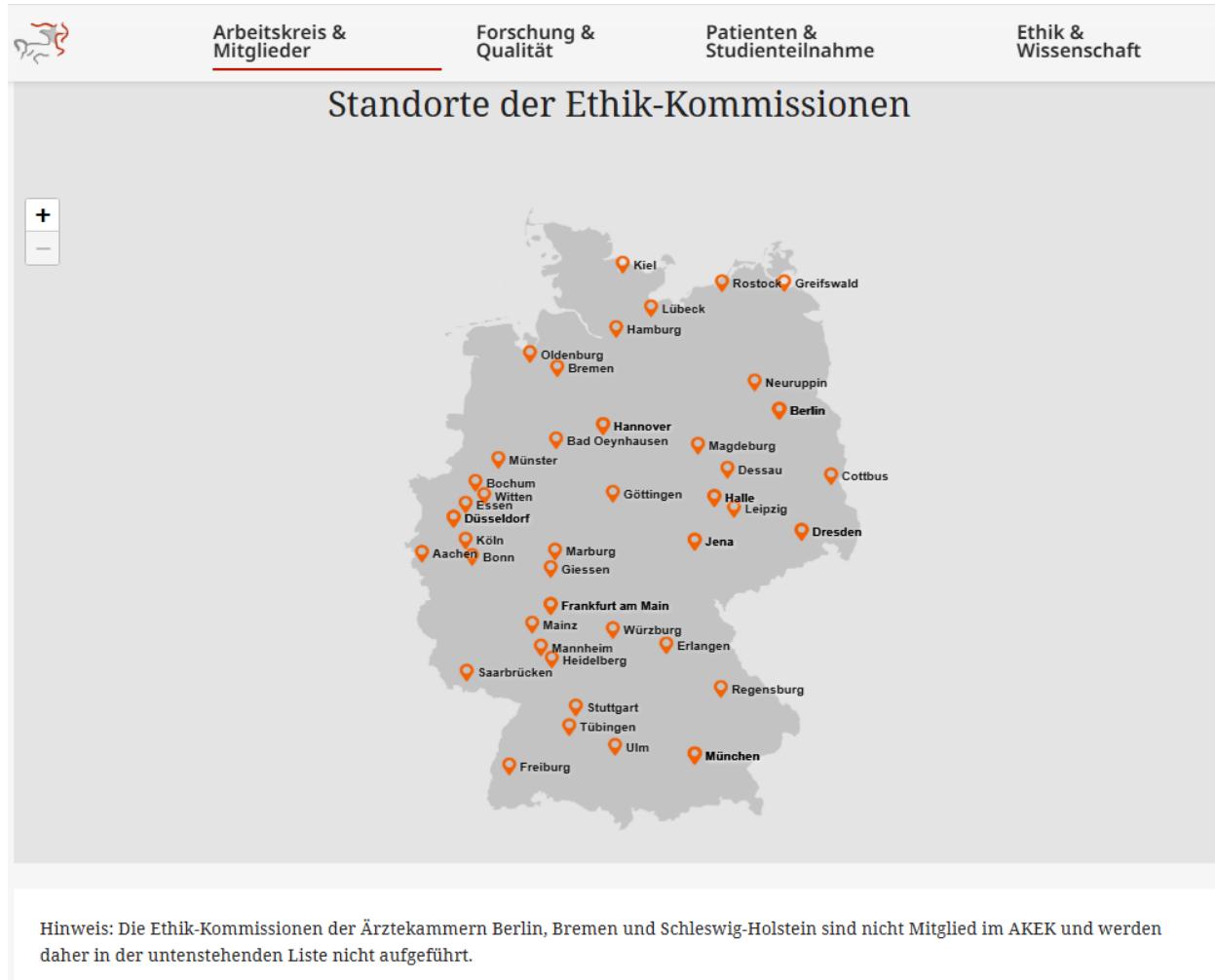
(Definition nach DIN EN ISO 14155, 3.24)

Ein **unabhängiges** Gremium, das sich aus Medizinern, Wissenschaftlern und Laien zusammensetzt, dessen Aufgabe es ist,

- den Schutz der **Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen** 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.

(gemäß **ICH E6 GCP-Leitlinie**)



Arbeitskreis & Mitglieder Forschung & Qualität Patienten & Studienteilnahme Ethik & Wissenschaft

Standorte der Ethik-Kommissionen

+ -

Hinweis: Die Ethik-Kommissionen der Ärztekammern Berlin, Bremen und Schleswig-Holstein sind nicht Mitglied im AKEK und werden daher in der untenstehenden Liste nicht aufgeführt.

- Ethikkommissionen sind bei den Ärztekammern bzw. Medizinischen Fakultäten angesiedelt.
- 49 von 52 Ethikkommissionen sind im „Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen“ (AKEK, www.akek.de) zusammengeschlossen.
- Für bestimmte Studien ist die sogenannte „Spezialisierte Ethikkommission“ bei der Bundesoberbehörde unter dem Bundesgesundheitsministerium zuständig.



Arbeitskreis & Mitglieder

Forschung & Qualität

Patienten & Studienteilnahme

Ethik & Wissenschaft

ÜBER UNS

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen ist der Zusammenschluss von 49 Ethik-Kommissionen.

Der AKEK fördert die ethische Integrität und wissenschaftliche Qualität der medizinischen Forschung. Der Probandenschutz steht dabei ebenso im Zentrum unseres Handelns wie die Wahrung einer freien, fortschrittlichen Wissenschaft in der Medizin.

AKTUELLES

HINWEIS BEI ANFRAGEN AN DEN AKEK

Bitte beachten Sie bei Beratungsanfragen an den Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland (AKEK) den Hinweis für Anfragende.

Deklaration von Helsinki

- wichtige Inhalte (Fts.):

- **Aufklärung/Einwilligung** der Studienteilnehmer
- Regeln zur Forschung an sog. „vulnerablen Patientengruppen“: **Nicheinwilligungsfähige, Minderjährige, Notfallsituationen, Schwangere/Stillende**
- **Transparenz:** Registrierung, Veröffentlichungspflicht, Mitteilung der Studienergebnisse an den Patienten

Registrierung von klinischen Studien in einem öffentlich zugänglichen Studienregister

- Seit 2008 in der DoH gefordert
- Ziel: **Transparenz / Glaubwürdigkeit**, Einschränkung des „publication bias“, Vermeidung von Redundanz
- Für Publikationen von vielen Journals gefordert (Forderung des International Committee of Medical Journal Editors seit 2005)
- Studienregister müssen WHO akzeptiert sein, z.B.
 - Deutsches Register Klinischer Studien: www.germanctr.de
 - USA: www.clinicaltrials.gov
 - UK: www.controlled-trials.com
- Weitere Infos zu Studienregistern: www.who.int

Studienregister - Beispiele:

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Learn more [about clinical studies](#) and [about this site](#), including relevant [history, policies, and laws](#).

Comment Period Extended to 3/23/2015 for Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) for FDAAA 801 and NIH Draft Reporting Policy for NIH-Funded Trials

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

ClinicalTrials.gov currently lists **185,591 studies** with locations in all 50 states and in **187 countries**.

[Text Size](#) ▾

Search for Studies
Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
 [Search](#)

[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)
[See Studies on a Map](#)

Search Help

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

Locations of Recruiting Studies



Non-U.S. Only (52%)
U.S. Only (42%)
Both U.S. and Non-U.S. (6%)

Total N = 34,591 studies
Data as of March 06, 2015

• [See more trends, charts, and maps](#)

For Patients & Families

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more...](#)

For Researchers

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more...](#)

For Study Record Managers

- [Why register?](#)
- [How to register study records](#)
- [FDAAA 801 Requirements](#)
- [Learn more...](#)

Learn More

- [ClinicalTrials.gov Online Training](#)
- [Glossary of common site terms](#)

 [For the Press](#)

 [Using our RSS Feeds](#)

Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte legt verbindlich
in allen Kammern fest:

- **Deklaration von Helsinki** ist die Grundlage des ethischen Handelns in der biomedizinischen Forschung!
- Verpflichtung zur **berufsrechtlichen Beratung durch Ethik-Kommission** bei biomedizinischer Forschung am Menschen !

Verstöße werden durch Standesgerichte an den Ärztekammern geahndet und können zu Bußgeldern und sonstigen Konsequenzen führen!

Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen

vom 26. März 2019 (HÄBL 6/2019, S. 396),
geändert am 30. November 2021 (HÄBL 1/2022, S. 46), zuletzt geändert am 26. November 2024 (HÄBL 1/2025, S. 62)

Inhaltsübersicht:

A. Präambel

B. Regeln zur Berufsausübung

I. Grundsätze

- § 1 Aufgaben der Ärztinnen und Ärzte
- § 2 Allgemeine ärztliche Berufspflichten
- § 3 Unvereinbarkeiten
- § 4 Fortbildung
- § 5 Qualitätssicherung
- § 6 Mitteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

II. Pflichten gegenüber Patientinnen und Patienten

- § 7 Behandlungsgrundsätze und Verhaltensregeln
- § 8 Aufklärungspflicht
- § 9 Schweigepflicht
- § 10 Dokumentationspflichten
- § 11 Ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
- § 12 Honorar und Vergütungsabsprachen

III. Besondere medizinische Verfahren und Forschung

- § 13 Besondere medizinische Verfahren
- § 14 Erhaltung des ungeborenen Lebens und Schwangerschaftsabbruch
- § 15 Forschung
- § 16 Beistand für Sterbende

IV. Berufliches Verhalten

- 1. Berufsausübung
- § 17 Niederlassung und Ausübung ärztlicher Tätigkeit in Praxis und Krankenhaus
- § 18 Berufliche Kooperation

§ 18 a Ankündigung von Berufsausübungsgemeinschaften und sonstigen Kooperationen

§ 19 Beschäftigung angestellter Praxisärztinnen und -ärzte und Ausbildung von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern

§ 20 Vertretung

§ 21 Haftpflichtversicherung

§ 22 (aufgehoben)

§ 23 Ärztinnen und Ärzte im Beschäftigungsverhältnis

§ 23 a Ärztegesellschaften

§ 23 b Medizinische Kooperationsgemeinschaft zwischen Ärztinnen und Ärzten und Angehörigen anderer Fachberufe

§ 23 c Beteiligung von Ärztinnen und Ärzten an sonstigen Partnerschaften

§ 23 d Praxisverbund

§ 24 Verträge über ärztliche Tätigkeit

§ 25 Ärztliche Gutachten und Zeugnisse

§ 26 Ärztlicher Bereitschaftsdienst

2. Berufliche Kommunikation

§ 27 Erlaubte Information und berufswidrige Werbung

§ 28 (aufgehoben)

3. Berufliche Zusammenarbeit

§ 29 Kollegiale Zusammenarbeit

§ 29 a Zusammenarbeit mit Dritten

4. Wahrung der ärztlichen Unabhängigkeit bei der Zusammenarbeit mit Dritten

§ 30 Ärztliche Unabhängigkeit

§ 31 Unerlaubte Zuweisung

§ 32 Unerlaubte Zuwendungen

§ 33 Zuwendungen bei vertraglicher Zusammenarbeit

§ 15 (4) MBO-Ä:

Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen nach § 15 Abs. 1 die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztekongresses in der Fassung der 75. Generalversammlung 2024 in Helsinki niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.

§ 15 (1) MBO-Ä:

Ärztinnen und Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem in die **psychische oder physische Unversehrtheit eines Menschen eingegriffen wird und/oder Körpermaterialien oder Daten verarbeitet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen**, müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer bei der zuständigen Ärztekammer gebildeten Ethik-Kommission oder von einer anderen, nach Landesrecht gebildeten unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird. ...

§ 15 (2) MBO-Ä:

Ist bereits eine Beratung von ärztlichen Kolleginnen oder Kollegen gemäß Absatz 1 erfolgt, zeigen Ärztinnen und Ärzte ihre Beteiligung an dem Forschungsvorhaben unter Nachweis der erfolgten Beratung bei der für sie nach Landesrecht zuständigen Ethik-Kommission an.

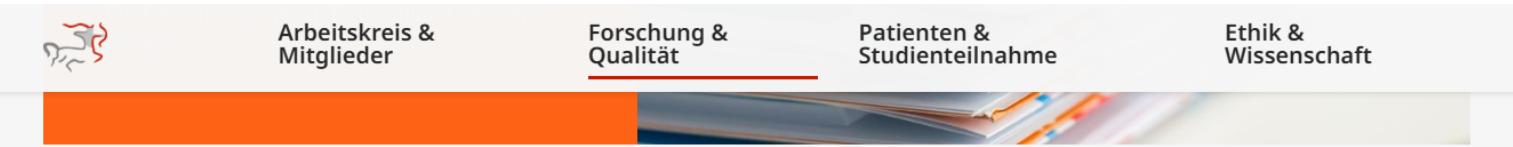
- Alle Forschungsprojekte, die unter die Definition der Berufsordnung unter § 15 (1) fallen, erfordern grundsätzlich eine Vorlage bei der **zuständigen Ethikkommission**.
- **Ausnahme:** Im Gesetz geregelte Studien (Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten sowie Leistungsstudien mit In-vitro Diagnostika) werden in einem regulatorisch definierten Verfahren durch den sogenannten Sponsor zur Genehmigung bei der jeweils zuständigen Ethikkommission eingereicht (**Juristendeutsch: „zustimmende Stellungnahme“**).
- **Fazit:** Alle Forschungsprojekte, die **nicht** diesbezüglich im Gesetz geregelt sind (z.B. Register, Kohortenstudien, chirurgische Studien, psychotherapeutische Studien, retrospektive Auswertungen etc.) müssen zur sogenannten „**berufsrechtlichen Beratung**“ bei der zuständigen Ethikkommission vorgelegt werden, welche eine schriftliche Stellungnahme („**Votum**“) erteilt.

Berufsrechtliche Beratung - wie funktioniert das?



The screenshot shows a news article on the BÄK website. The article is titled "Eine Studie – ein Votum" and discusses the "Einheitliches Verfahren für die berufsrechtliche Beratung von Forschungsvorhaben beschlossen". It is dated 20.06.2024 and categorized under "Medizin & Ethik". The text explains that the BÄK and the Arbeitskreis Medizinischer Ethik (AKEK) have decided on a uniform procedure for professional legal advice for research projects. It mentions that for multicentric medical studies, a single Votum from a legally established ethics committee is sufficient, provided it is valid for pharmaceutical studies.

siehe: www.akek.de



„Eine Studie – ein Votum“

Die Bundesärztekammer (BÄK) und der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. (AKEK) haben ein Verfahren zur bundesweiten Vereinheitlichung der berufsrechtlichen Beratung von Forschungsvorhaben gemäß der (Muster-)Berufsordnung für in Deutschland tätige Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä) beschlossen. Für multizentrische medizinische Studien soll ein einziges Votum einer nach Landesrecht eingerichteten Ethik-Kommission ausreichen.

[2025-01-14_Verfahrensvorschlag_Harmonisierung_berufsrechtliche_Beratung_BAEK_AKEK.pdf](http://bundesaerztekammer.de) (bundesaerztekammer.de)

“EINE STUDIE – EIN VOTUM”: HINWEISE ZUR AKTUELLEN UMSETZUNG DER VERFAHRENSREGELUNG

„Eine Studie – ein Votum“: Das neue Verfahren erleichtert multizentrische Studien. Einheitliche Anträge, weniger Bürokratie, schnellerer Studienstart.

Die ethische Beratung multizentrischer Studien in Deutschland wurde durch das Prinzip „Eine Studie – ein Votum“ grundlegend vereinfacht. In der Vergangenheit mussten Studienleiter bei jeder beteiligten Ethik-Kommission einen separaten Antrag einreichen – mit teils unterschiedlichen Anforderungen und erheblichem administrativen Aufwand. Nach dem neuen Verfahren genügt ein einziger Antrag, der von einer „zuständigen Ethik-Kommission“ beraten wird. Alle anderen Ethik-Kommissionen – die sog. „lokalen Ethik-Kommissionen“ – erhalten lediglich eine standardisierte Anzeige.

Welche Unterlagen benötige ich für die Antragstellung bei „1 Studie – 1 Votum“?

Bitte beachten Sie den **Leitfaden** zur Antragstellung.

Bitte wählen Sie zwischen Antrags-Dossier, Anzeige-Dossier oder Änderungs-Dossier.

Antrags-Dossier

Das Antrags-Dossier benötigen Sie für ihren Erstantrag bei der **zuständigen** Ethikkommission. Dies ist die Ethikkommission am Standort des Studienleiters.

Antragsformular:

Wichtig für Ihren Erstantrag bei der zuständigen Ethikkommissionen ist das **Antragsformular**. Es müssen **immer** zusätzlich zum Antragsformular die folgenden untenstehenden Unterlagen eingereicht werden.

Anzeige-Dossier

Das Anzeige-Dossier benötigen Sie, wenn Sie einen Erstantrag bei einer lokalen Ethikkommission stellen möchten.

Folgende Unterlagen reichen Sie bei Ihrer **lokalen** Ethikkommission ein:

 **ANZEIGE BEI DER LOKALEN ETHIKKOMMISSION (PDF | 147KB)**

 **ERKLÄRUNG ZUR EIGNUNG DES STUDIENZENTRUMS (PDF | 58KB)**

Änderungs-Dossier

Den Änderungsantrag (Amendment) reichen Sie bei Änderungen für ein bereits laufendes Forschungsprojekt ein.

Folgende Unterlagen reichen Sie bei Ihrer Ethikkommission ein:

 **AMENDMENT (PDF | 78KB)**

 **ERKLÄRUNG ZUR EIGNUNG DES STUDIENZENTRUMS (PDF | 58KB)**

Wie wird die „Zuständige Ethik-Kommission“ festgelegt?

- Der **Leiter der klinischen Studie** ist die zentrale Person in einem multizentrischen Studienprojekt. Er ist nicht nur wissenschaftlich, sondern auch ethisch und rechtlich für die Durchführung der Studie verantwortlich.
- Die „zuständige Ethik-Kommission“ ist die für den Leiter der klinischen Studie **zuständige Ethikkommission**.

Das praktische Vorgehen für Antragsteller:

- Der **Leiter der klinischen Studie** reicht das „**Antrags-Dossier**“ bei der zuständigen Ethik-Kommission ein.
- Diese berät die Studie und erteilt das (schriftliche) **Votum**.

Antrags-Dossier

Das Antrags-Dossier benötigen Sie für ihren Erstantrag bei der **zuständigen Ethikkommission**. Dies ist die Ethikkommission am Standort des Studienleiters.

Antragsformular:
Wichtig für Ihren Erstantrag bei der zuständigen Ethikkommissionen ist das **Antragsformular**. Es müssen **immer** zusätzlich zum Antragsformular die folgenden untenstehenden Unterlagen eingereicht werden.

Studienprotokoll:
– Um das **Studienprotokoll** zu erstellen, wählen Sie die für Ihre Studie zutreffende Variante aus den **Varianten A, B, C oder D** der Studienprotokolle aus.
– Bei der Einreichung des **Studienprotokolls für prospektive Studien (Variante A)** muss eine **strukturierte Synopse** vorgelegt werden.

Das praktische Vorgehen für Antragsteller:

- Nachdem das Votum der zuständigen Ethik-Kommission vorliegt, reichen die **beteiligten Studienzentren** ein „**Anzeige-Dossier**“ bei den lokalen Ethik-Kommissionen ein.
- **Achtung:** Bevor ein „Anzeigedossier“ bei der lokalen Ethikkommission eingereicht wird, muß man sich vergewissern (Homepage, Mail, Anruf), ob diese bereits an dem neuen Verfahren teilnimmt.

Anzeige-Dossier

Das Anzeige-Dossier benötigen Sie, wenn Sie einen Erstantrag bei einer lokalen Ethikkommission stellen möchten.

Folgende Unterlagen reichen Sie bei Ihrer **lokalen** Ethikkommission ein:

 **ANZEIGE BEI DER LOKALEN ETHIKKOMMISSION (PDF | 147KB)**

 **ERKLÄRUNG ZUR EIGNUNG DES STUDIENZENTRUMS (PDF | 58KB)**

Außerdem müssen eingereicht werden:

- Strukturierte Synopse** bei Studienprotokoll Variante A oder Kurzprotokoll
- Liste der beteiligten **Studienzentren** inkl. der verantwortlichen Ärztinnen und Ärzte
- Votum** der zuständigen Ethikkommission
- Rechnungsadresse



1. Grundlagen: Rechtliche Grundlagen im Überblick



Wie werden klinische Prüfungen und Leistungsstudien in Deutschland geregelt?

➤ „1. Ebene“:

EU-Verordnungen: **regeln** EU-weit klinische Prüfungen mit Arzneimitteln / Medizinprodukten und Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika

➤ „2. Ebene“:

Nationale Gesetze und Verordnungen: **ergänzen** die EU-Verordnungen

➤ „3. Ebene“:

Internationale Leitlinien und Normen (z.B. EMA-Guidances/-Recommandations, MDCG-Guidances, ICH-Leitlinien, ISO-Normen): **detaillieren** die praktische Durchführung der Studien bzw. / Umsetzung der Gesetze und Verordnungen

➤ „4. Ebene“:

Andere Gesetze, Verordnungen, Leitlinien und Normen, die in die klinischen Studien **„hineinreichen“** (z.B. Strahlenschutzverordnung, Datenschutz-Grundverordnung, Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte etc.)

„what“

„how“

Was wird für klinische Prüfungen und Leistungsstudien in den Regularien festgelegt (Auswahl)?

- Begriffsbestimmungen
- Genehmigungsverfahren (CTIS-Portal, DMIDS-Portal)
- Allgemeine und spezielle Voraussetzungen
- Besonderheiten bei vulnerablen Patientengruppen (Nicht-Einwilligungsfähige, Minderjährige, Notfallsituationen, Schwangere und Stillende)
- Aufklärung und Einwilligung
- Versicherungspflichten
- Regeln für die Durchführung (z.B. Einhaltung des Prüfplans, Dokumentation, Datenschutz)
- Überwachung durch den Sponsor und Behörden
- Meldepflichten von Unerwünschten Ereignissen
- Berichts- und Veröffentlichungspflichten

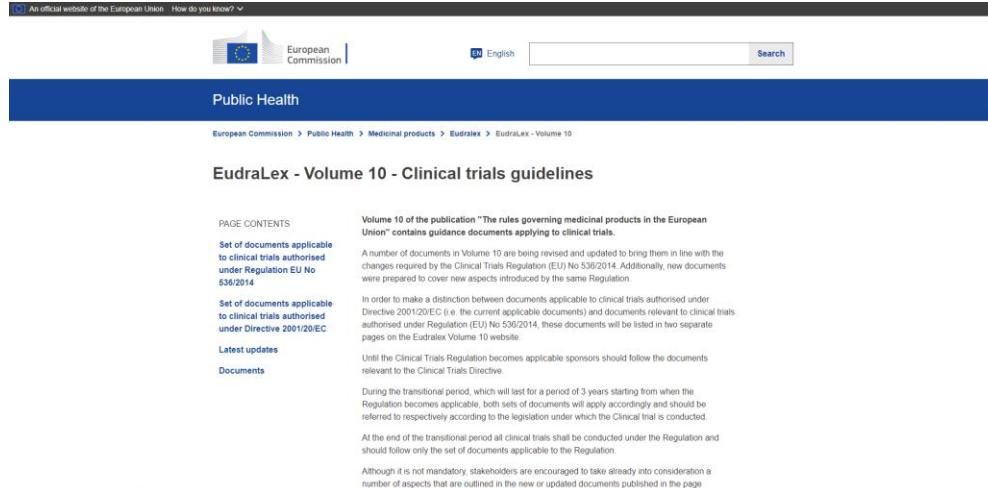


1. Grundlagen:
Rechtliche Grundlagen im Überblick
Klinische Studien mit Arzneimitteln



Was versteht man unter „EudraLex“?

- EudraLex ist die Sammlung von Regeln und Vorschriften für Arzneimittel in der Europäischen Union.
- EudraLex besteht aus 10 Bänden.
- Band 10 bezieht sich auf Humanarzneimittel in klinischen Prüfungen
- Link: https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_de



European Commission | English | Search

Public Health

European Commission > Public Health > Medicinal products > EudraLex > EudraLex - Volume 10

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines

PAGE CONTENTS

Set of documents applicable to clinical trials authorised under Regulation EU No 536/2014

Set of documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC

Latest update

Documents

Volume 10 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials. A number of documents in Volume 10 are being revised and updated to bring them in line with the changes required by the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014. Additionally, new documents were prepared to cover new aspects introduced by the same Regulation. In order to make a distinction between documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC (i.e. the current applicable documents) and documents relevant to clinical trials authorised under Regulation (EU) No 536/2014, these documents will be listed in two separate pages on the EudraLex Volume 10 website. Until the Clinical Trials Regulation becomes applicable, sponsors should follow the documents relevant to the Clinical Trials Directive. During the transitional period, which will last for a period of 3 years starting from when the Regulation becomes applicable, both sets of documents will apply accordingly and should be referred to respectively according to the legislation under which the Clinical Trial is conducted. At the end of the transitional period all Clinical trials shall be conducted under the Regulation and should follow only the set of documents applicable to the Regulation. Although it is not mandatory, stakeholders are encouraged to take already into consideration a number of aspects that are outlined in the new or updated documents published in the page.

- Chapter I - Application and application documents
- Chapter II - Safety reporting
- Chapter III - Quality
- Chapter IV - Inspections
- Chapter V - Additional documents
- Chapter VI - Legislation

27.5.2014

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 158/1

I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. April 2014

über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses (¹),

nach Anhörung des Ausschusses der Regionen,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren (²),

in Erwägung nachstehender Gründe:



- Am **27.5.2014** wurde die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 veröffentlicht und in Kraft gesetzt.
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 = „**Clinical Trials Regulation**“, „**CTR**“
- Diese brachte umfangreiche Änderungen im Bereich der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, schwerpunktmäßig für die Sponsoren (Genehmigungsverfahren).
- Das Arzneimittelgesetz und einschlägige deutsche Verordnungen wurden adaptiert.
- Die Verordnung sollte am 28.5.2016 anwendbar werden, tatsächlicher Termin war der **31.1.2022**.
- Die Anwendbarkeit hing von der **Funktionsfähigkeit des EU-Portals** ab („**Herzstück der Verordnung**“).

27.5.2014

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 158/1

I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. April 2014

über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses (¹),

nach Anhörung des Ausschusses der Regionen,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren (²),

in Erwägung nachstehender Gründe:



Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)

AMG

Ausfertigungsdatum: 24.08.1976

Vollzitat:

"Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 23. Oktober 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 324) geändert worden ist"

Stand: Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394;
zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 23.10.2024 I Nr. 324

Fußnote

(+++ Textnachweis Geltung ab: 6.6.1986 +++)

(+++ Zur Anwendung vgl. §§ 63j, 109, 141 +++)

(+++ Amtlicher Hinweis des Normgebers auf EG-Recht:
Umsetzung der

EURL 84/2010 (CELEX Nr.: 32010L0084)

EURL 62/2011 (CELEX Nr.: 32011L0062)

EURL 24/2011 (CELEX Nr.: 32011L0024) vgl. G v. 19.10.2012 I 2192 +++)

Das G wurde als Artikel 1 G v. 24.8.1976 I 2445 vom Bundestag mit Zustimmung des Bundesrates beschlossen. Es ist mit Ausnahme d. § 78 gem. Art. 10 dieses G am 1.1.1978 in Kraft getreten.

Überschrift: Legalabkürzung eingef. durch Art. 1 Nr. 1 G v. 30.7.2004 I 2031 mWv 6.8.2004

- 1961: Erstes Arzneimittelgesetz
- 1976: Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, behördliches Zulassungsverfahren
- 2004: 12. Novelle des AMG und Implementierung der EU-GCP-Direktive im nationalen Recht, Genehmigung von klinischen Prüfungen
- 26.10.2012: 16. Novelle des AMG tritt in Kraft, Änderungen beim Prüfungsteam
- 24.12.2016: Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften tritt in Teilen in Kraft, Implementation der Verordnung (EU) Nr. 536/2014
- 16.8.2019: Änderung des AMG durch das „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“
- 2024/2025: Änderungen des AMG durch das Medizinforschungsgesetz

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)

AMG

Ausfertigungsdatum: 24.08.1976

Vollzitat:

"Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 23. Oktober 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 324) geändert worden ist"

Aktuelle Version verwenden!

Stand: Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394;
zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 23.10.2024 I Nr. 324

Fußnote

(+++ Textnachweis Geltung ab: 6.6.1986 +++)
(+++ Zur Anwendung vgl. §§ 63j, 109, 141 +++)
(+++ Amtlicher Hinweis des Normgebers auf EG-Recht:
Umsetzung der
EURL 84/2010 (CELEX Nr.: 32010L0084)
EURL 62/2011 (CELEX Nr.: 32011L0062)
EURL 24/2011 (CELEX Nr.: 32011L0024) vgl. G v. 19.10.2012 I 2192 +++)

Das G wurde als Artikel 1 G v. 24.8.1976 I 2445 vom Bundestag mit Zustimmung des Bundesrates beschlossen. Es ist mit Ausnahme d. § 78 gem. Art. 10 dieses G am 1.1.1978 in Kraft getreten.

Überschrift: Legalabkürzung eingef. durch Art. 1 Nr. 1 G v. 30.7.2004 I 2031 mWv 6.8.2004

Abschnitt	(§§)	Thema
1	1-4c	Zweck, Begriffsbestimmungen, Anwendungsbereich
2	5-12	Anforderungen an die Arzneimittel
3	13-20d	Herstellung von Arzneimitteln
4	21-37	Zulassung von Arzneimitteln
5	38-39d	Registrierung von Arzneimitteln
6	40-42e	Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung
7	43-53	Abgabe von Arzneimittel
8	54-55a	Sicherung und Kontrolle der Qualität
9	56-61	weggefallen

Abschnitt	(§§)	Thema
10	62-63k	Beobachtung, Sammlung, Auswertung von AM-Risiken
11	64-69b	Überwachung
12	70-71	Sondervorschriften
13	72-74	Einfuhr und Ausfuhr
14	74a-76	Informationsbeauftragter, Pharmaberater
15	77-83a	Bestimmung der BOB und sonstige Bestimmungen
16	84-94a	Haftung für Arzneimittel -Schäden
17	95-98	Straf- und Bußgeldvorschriften
18	99-149	Überleitungs- und Übergangsvorschriften



www.ema.europa.eu

Clinical Trials Regulation Share

Table of contents

- Aims and key benefits of the Regulation
- How the Clinical Trials Information System will work
- Clinical Trials Information System development
- Progress updates
- Transparency rules
- Public consultations



Infotip: Wo erhalte ich das AMG?

The screenshot shows the homepage of the Paul-Ehrlich-Institut. At the top, there is a red navigation bar with links: FAQ, Social Media, RSS, Karriere, Presse, Kontakt, Deutsch | English. Below this is the institution's logo, "Paul-Ehrlich-Institut" with a red ribbon graphic, and the text "Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel". The main menu includes a search icon, Institut, Arzneimittel, Arzneimittelsicherheit, Regulation, Forschung, Newsroom, and Service (which is highlighted in light gray). A sidebar on the left lists "Service" and "Rechtlisches". The main content area has sections for "Arzneimittelrecht" and "Gesetze". A table titled "AMG" lists the "Kurzbezeichnung" (AMG), "Titel" (Konsolidierte Fassung des AMG auf Grundlage der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes zur Änderung des EG-Verbraucherschutzdurchsetzungsgesetzes sowie des Gesetzes über die Errichtung des Bundesamts für Justiz vom 25. Juni 2020 (BGBl. I, S. 1474).), and a "zur Rechtsquelle" link with a red "Text" icon. To the right is a "NAVIGATION" sidebar with links: Anreise, Bibliothek, Externe Dienstleister, FAQ, Formulare, Geschützte Bereiche, Glossar, Karriere, Newsletter, Presse, Rechtlisches, and Spenden.

Kurzbezeichnung	Titel	zur Rechtsquelle
AMG	Konsolidierte Fassung des AMG auf Grundlage der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes zur Änderung des EG-Verbraucherschutzdurchsetzungsgesetzes sowie des Gesetzes über die Errichtung des Bundesamts für Justiz vom 25. Juni 2020 (BGBl. I, S. 1474).	Text

www.bfarm.de
www.pei.de



Was versteht man unter „ICH-Leitlinien“?

- ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- Fand erstmalig **1990** in Brüssel statt (seither regelmäßig, abwechselnd in einer der drei beteiligten Regionen)
- Besteht aus Vertretern der **Zulassungsbehörden** und der **pharmazeutischen Unternehmen** der **EU, Japan, USA, Kanada und Schweiz** und als Beobachter: Vertreter von **WHO, EFTA** (European Free Trade Association)
- **Strategische Zielsetzung:** Harmonisierung bei den Anforderungen für Arzneimittelzulassung und –überwachung
- ICH-Guidelines dienen nach ihrer Verabschiedung in den Regionen als aktueller Stand von Wissenschaft und Technik

ICH
harmonisation for better health

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS NEWSROOM TRAINING Search... Q SEM CONTACT REGISTER

Welcome to the ICH Official Website

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of pharmaceuticals and develop ICH guidelines. Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved, to respond to increasingly global developments in the pharmaceutical sector and these ICH guidelines are applied by a growing number of regulatory authorities. ICH's mission is to achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective and high quality medicines are developed, and registered and maintained in the most resource efficient manner whilst meeting high standards. Since its announcement of organisational changes in October 2015, ICH has grown as an organisation and now includes 23 Members and 41 Observers.

 < >

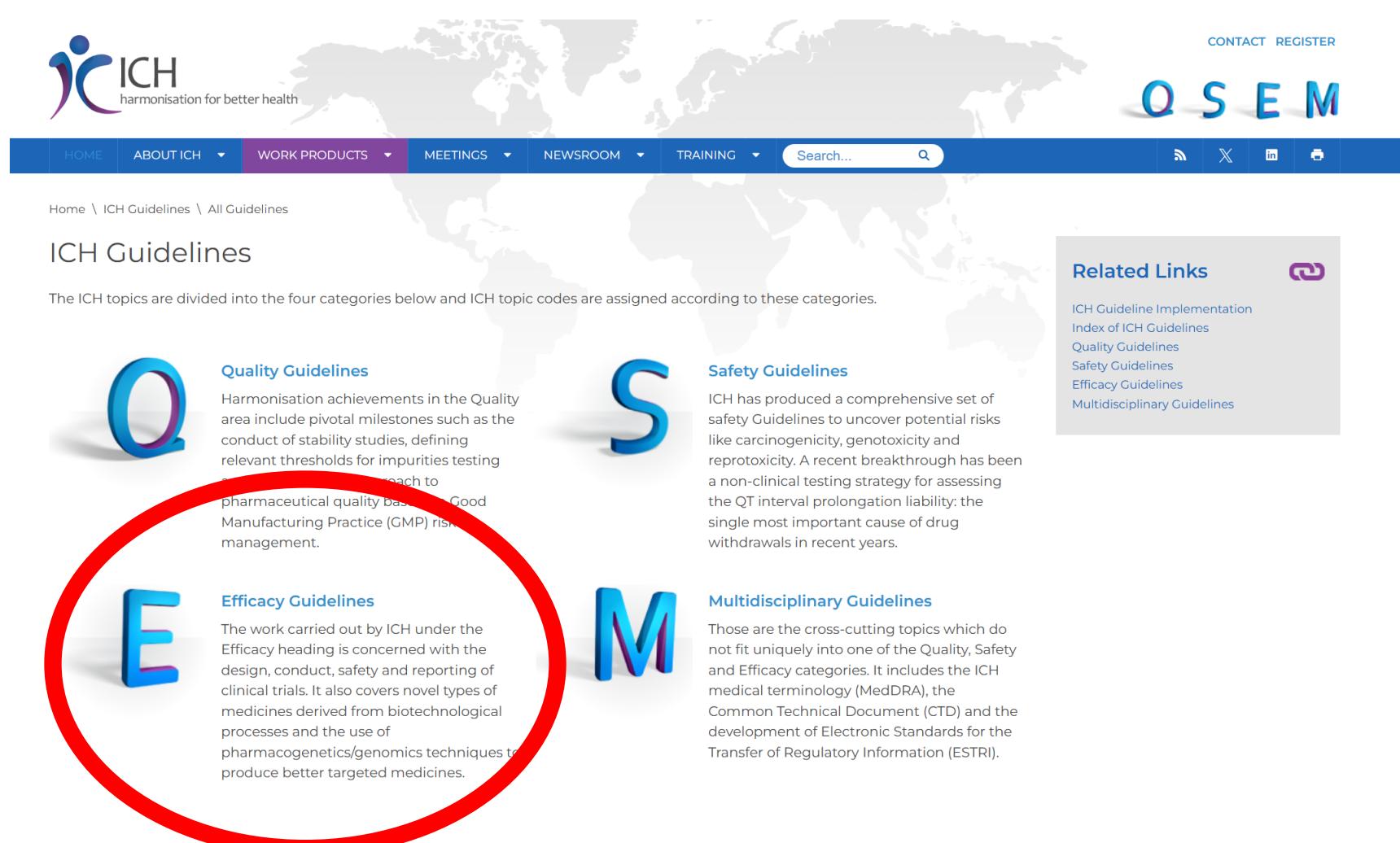
ICH Assembly
The ICH Assembly met on 13 & 14 May, in Madrid, Spain. For more information on the meeting, please see the [Press Release](#).

ICH Guideline Database
Search tools are available for easy retrieval of information on ICH Guidelines:
[Index of ICH Guidelines by keyword, status and date](#)
[Status of Implementation of ICH Guidelines by ICH Members](#)

Help to Shape the ICH Guidelines
Your contribution will be considered by ICH for the documents currently under consultation available on this [page](#).

Recent News
11 July 2025
ICH E20 Step 2 Presentation Now Available on the ICH Website

Discover ICH Products



The ICH topics are divided into the four categories below and ICH topic codes are assigned according to these categories.

Q Quality Guidelines
Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing, and a harmonised approach to pharmaceutical quality baselines. Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

S Safety Guidelines
ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

E Efficacy Guidelines
The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.

M Multidisciplinary Guidelines
Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

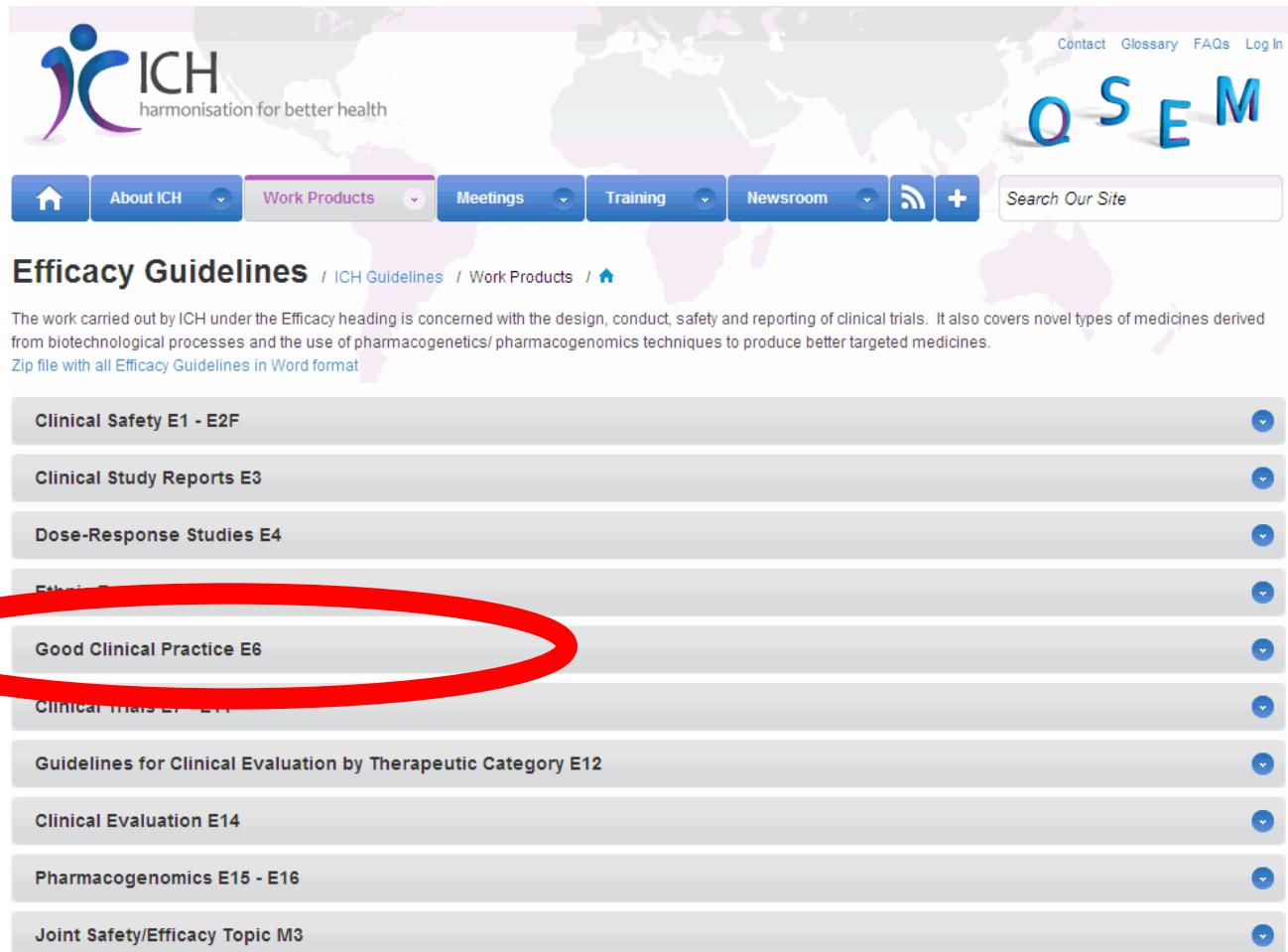
CONTACT REGISTER

Q S E M

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS NEWSROOM TRAINING Search... [Search...](#) [RSS](#) [X](#) [in](#) [print](#)

Home \ ICH Guidelines \ All Guidelines

ICH Guidelines



The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/ pharmacogenomics techniques to produce better targeted medicines.

[Zip file with all Efficacy Guidelines in Word format](#)

- Clinical Safety E1 - E2F
- Clinical Study Reports E3
- Dose-Response Studies E4
- Ethical E5
- Good Clinical Practice E6** (highlighted with a red circle)
- Clinical Trials E7 - E11
- Guidelines for Clinical Evaluation by Therapeutic Category E12
- Clinical Evaluation E14
- Pharmacogenomics E15 - E16
- Joint Safety/Efficacy Topic M3

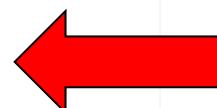


23 January 2025
EMA/CHMP/ICH/135/1995
Committee for Human Medicinal Products

ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)

Step 5

Transmission to CHMP	25 May 2023
Adoption by CHMP	25 May 2023
Release for public consultation	26 May 2023
Deadline for comments	26 September 2023
Final adoption by CHMP	12 December 2024
Date for coming into effect	23 July 2025



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.

(Definition gemäß GCP-Leitlinie ICH E6)

I. Introduction

II. Principles of ICH GCP

III. Annex 1

1.1 – 1.5 IRB / IEC

2.1 – 2.13 Investigator

3.1 – 3.17 Sponsor

4.1 – 4.8 Data Governance – Investigator and
 Sponsor

Glossary

Appendices A (IB), B (Protocol), C (Essential Records)

1. Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and that are consistent with GCP and applicable regulatory requirement(s). Clinical trials should be designed and conducted in ways that ensure the rights, safety and well-being of participants.
2. Informed consent is an integral feature of the ethical conduct of a trial. Clinical trial participation should be voluntary and based on a consent process that ensures participants (or their legally acceptable representatives, where applicable) are well-informed.
3. Clinical trials should be subject to an independent review by an IRB/IEC.
4. Clinical trials should be scientifically sound for their intended purpose and based on adequate and current scientific knowledge and approaches.
5. Clinical trials should be designed and conducted by qualified individuals.

6. Quality should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials.
7. Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is proportionate to the risks to participants and to the importance of the data collected and that avoids unnecessary burden on participants and investigators.
8. Clinical trials should be described in a clear, concise, scientifically sound and operationally feasible protocol.
9. Clinical trials should generate reliable results.
10. Roles and responsibilities in clinical trials should be clear and documented appropriately.
11. Investigational products used in a clinical trial should be manufactured in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) standards and be managed in accordance with the product specifications and the trial protocol.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 March 2023
EMA/INS/GCP/112288/2023
Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials

Adopted by GCP IWG for release for consultation	4 March 2021
Start of public consultation	18 June 2021
End of consultation (deadline for comments)	17 December 2021
Final version adopted by the GCP IWG	7 March 2023
Date of coming into effect	6 months after publication

This guideline replaces the 'Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials' (EMA/INS/GCP/454280/2010).

Um was geht es in der Guideline?

- This guideline will describe some generally applicable principles and definition of key concepts.
- It also covers requirements and expectations for computerised systems, including validation, user management, security, and electronic data for the data life cycle.
- Requirements and expectations are also covered related to specific types of systems, processes, and data.

Welche weiteren Leitlinien sind bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln von Bedeutung?



06 December 2018
EMA/INS/GCP/856758/2018
Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)

Draft adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)	30 January 2017
Start of public consultation	12 April 2017
End of consultation (deadline for comments)	11 July 2017
Final revised document after comments received from public consultation adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)	06 December 2018
Date of coming into effect	6 months after publication

Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)

Table of contents

1. Executive summary.....	3
2. Introduction.....	3
3. Trial master file structure and contents.....	4
3.1. Sponsor and investigator trial master file	4
3.2. Contract research organisations	4
3.3. Third parties-contracted by investigator/institution.....	5
3.4. Trial master file structure.....	5
3.5. Trial master file contents	6
3.5.1. Essential documents.....	6
3.5.2. Superseded documents.....	7
3.5.3. Correspondence.....	7
3.5.4. Contemporariness of trial master file.....	7
4. Security and control of trial master file.....	8
4.1. Access to trial master file.....	8
4.1.1. Storage areas for trial master file	8
4.1.2. Sponsor/CRO electronic trial master file.....	8
4.1.3. Investigator electronic trial master file	9
4.2. Quality of trial master file.....	10
5. Scanning or transfers to other media.....	11
5.1. Certified copies	11
5.2. Other copies	12
5.3. Scanning or transfer to other media	12
5.4. Validation of the digitisation and transfer process	12
5.5. Destruction of original documents after digitisation and transfer	12
6. Archiving and retention of trial master file.....	13
6.1. Archiving of sponsor trial master file	13
6.2. Archiving of investigator/institution trial master file	14
6.3. Retention times of trial master file.....	14
6.4. Archiving, retention and change of ownership/responsibility	16
7. References.....	17



1. Grundlagen:
Rechtliche Grundlagen im Überblick
*Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten und
Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika*



5.5.2017

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 117/1

I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 5. April 2017

über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)



Verordnung (EU) 2017/745 – was bedeutet diese für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten?

- Verordnung (EU) 2017/745 = „Medical Device Regulation“ = „MDR“
- 101 Erwägungsgründe, 123 Artikel, 17 Anhänge, 175 Seiten
- Geltungsbeginn **26.5.2021**
- EU-Verordnungen gelten unmittelbar und vorrangig in allen EU-Mitgliedstaaten und müssen grundsätzlich nicht in nationales Recht umgesetzt werden
- Die MDR enthält jedoch nationale gesetzgeberische Handlungsaufträge („muss“) bzw. Gestaltungsmöglichkeiten („kann“)
- Neue nationale Regularien wurden anwendbar:
 - Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetz (**MPDG**)
 - Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (**MPAMIV**)

Die EU-Verordnung zu In-vitro-Diagnostika-Studien: Verordnung (EU) 2017/746

L 117/176

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

5.5.2017

VERORDNUNG (EU) 2017/746 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 5. April 2017

über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses
2010/227/EU der Kommission

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168
Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽¹⁾,

nach Anhörung des Ausschusses der Regionen,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren ⁽²⁾,

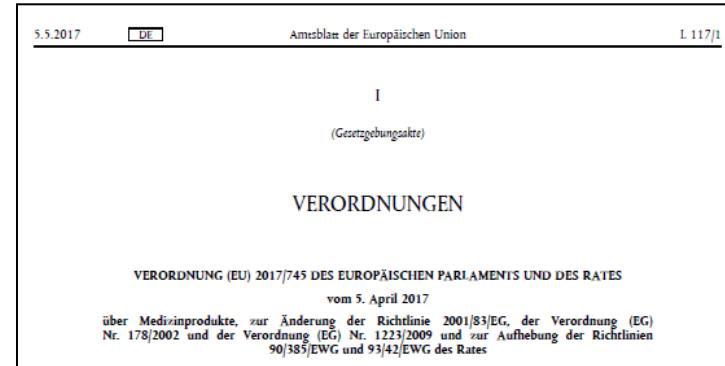
in Erwägung nachstehender Gründe:



- Verordnung (EU) 2017/746 = „In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation“ = „IVDR“
- 101 Erwägungsgründe, 113 Artikel, 15 Anhänge, 157 Seiten
- Geltungsbeginn: **26.5.2022**
- EU-Verordnungen gelten unmittelbar und vorrangig in allen EU-Mitgliedstaaten und müssen grundsätzlich nicht in nationales Recht umgesetzt werden
- Die IVDR enthält wie die MDR nationale gesetzgeberische Handlungsaufträge („muss“) bzw. Gestaltungsmöglichkeiten („kann“)
- Die IVDR wird in Deutschland (analog MDR) ergänzt durch:
 - Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetz (**MPDG**)
 - Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (**MPAMIV**)

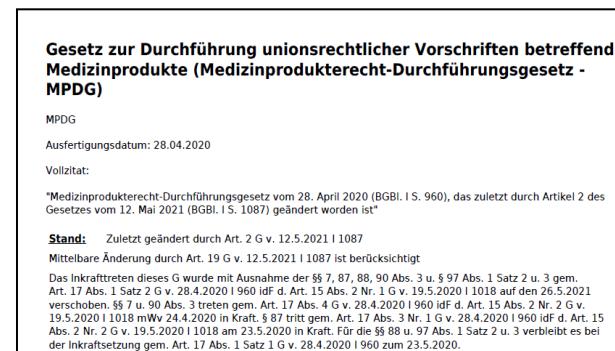
Aktuelle Rechtsgrundlagen bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten / Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika

MDR/IVDR



+

MPDG



Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetz - MPDG)

MPDG

Ausfertigungsdatum: 28.04.2020

Vollzitat:

"Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetz vom 28. April 2020 (BGBl. I S. 960), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 23. Oktober 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 324) geändert worden ist"

Aktuelle Version verwenden!

Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 23.10.2024 I Nr. 324

Das Inkrafttreten dieses G wurde mit Ausnahme der §§ 7, 87, 88, 90 Abs. 3 u. § 97 Abs. 1 Satz 2 u. 3 gem. Art. 17 Abs. 1 Satz 2 G v. 28.4.2020 I 960 idF d. Art. 15 Abs. 2 Nr. 1 G v. 19.5.2020 I 1018 auf den 26.5.2021 verschoben. §§ 7 u. 90 Abs. 3 treten gem. Art. 17 Abs. 4 G v. 28.4.2020 I 960 idF d. Art. 15 Abs. 2 Nr. 2 G v. 19.5.2020 I 1018 mWv 24.4.2020 in Kraft. § 87 tritt gem. Art. 17 Abs. 3 Nr. 1 G v. 28.4.2020 I 960 idF d. Art. 15 Abs. 2 Nr. 2 G v. 19.5.2020 I 1018 am 23.5.2020 in Kraft. Für die §§ 88 u. 97 Abs. 1 Satz 2 u. 3 verbleibt es bei der Inkraftsetzung gem. Art. 17 Abs. 1 Satz 1 G v. 28.4.2020 I 960 zum 23.5.2020.

- Ergänzt ab 26.5.2021 die Anwendung der MDR (Verordnung EU 2017/745) in Deutschland und ab 26.5.2022 auch der IVDR (Verordnung EU 2017/746)
- Aufgrund des sog. „Wiederholungsverbots“ **kein in sich selbst erklärendes Gesetz**
- Hat **100 (!!!)** Paragraphen
- Die MDR sowie die IVDR müssen immer **parallel** mit dem MPDG, weiteren Verordnungen (z.B. MPAMIV, MPBetreibV etc.) sowie diversen EU-Leitfäden angewendet werden

Wo findet man die Gesetze? www.bfarm.de!

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Medizinprodukte im Überblick

Regulatorischer Rahmen

- Basisinformationen
- Gesetze und Verordnungen
- Institutionen
- Europa und EUDAMED

Gesetze und Verordnungen

Inhaltsverzeichnis

Hier finden Sie die für den Bereich der Medizinprodukte maßgeblichen europäischen und nationalen Gesetze und Regularien sowie die für die digitale Versorgung relevanten nationalen Gesetze. Diese Übersicht ist keine vollständige Zusammenstellung der von den Wirtschaftsakteuren zu befolgenden gesetzlichen Vorgaben. Für die nachfolgenden Gesetzesstücke wird hinsichtlich Authentizität und Aktualität keine Haftung übernommen. Der Haftungsausschluss gilt auch für den datentechnisch übermittelten und ausgedruckten Text.

Medizinproduktrecht

Europäische Verordnungen und Rechtsvorschriften

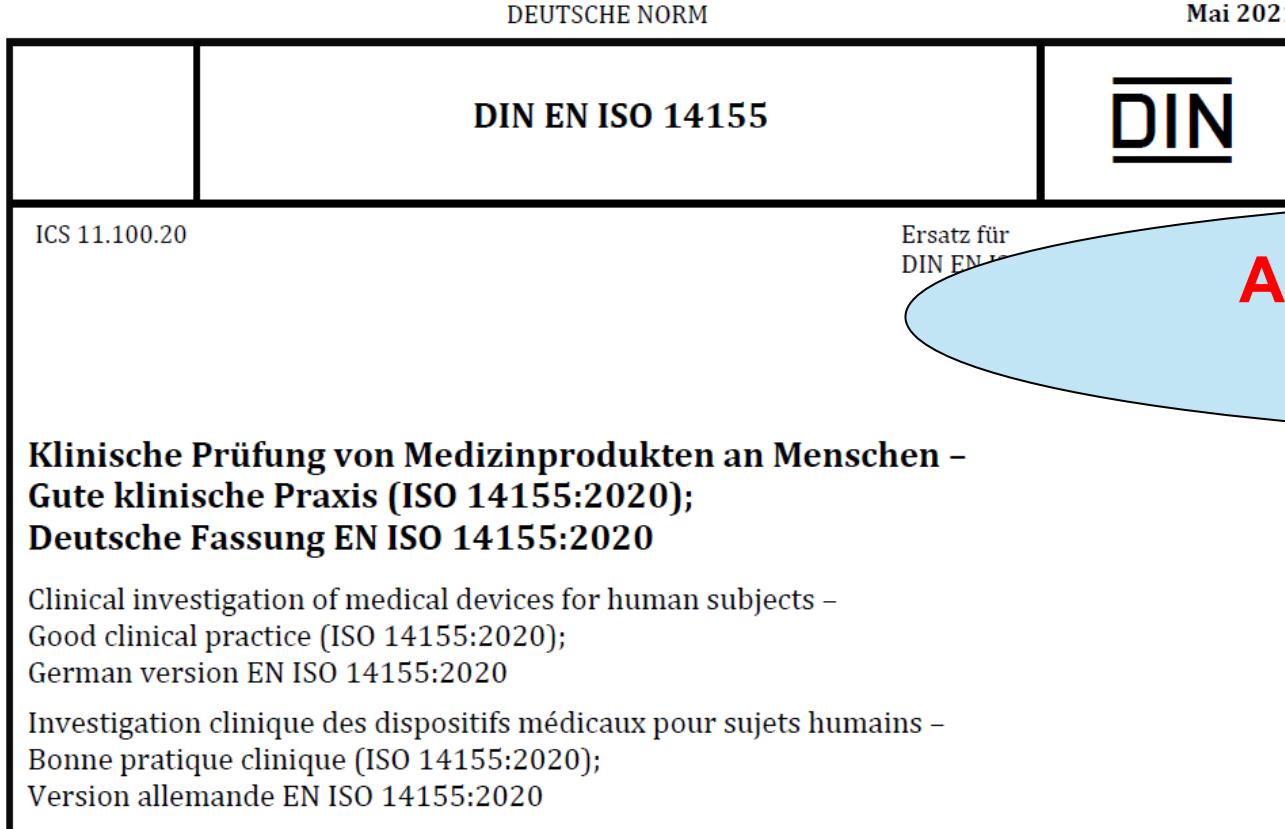
- Europäische Verordnungen und Rechtsvorschriften
- Leitlinien der Medical Device Coordination Group (MDCG) zur Umsetzung von MDR und IVDR

Nationale Gesetze und Rechtsvorschriften

- Nationale Gesetze
- Nationale Rechtsverordnungen
- Weitere Rechtsvorschriften

Welche „GCP-Leitlinien“ gelten bei Studien mit Medizinprodukten? Was versteht man unter einer „Norm“?

- Normen sind Dokumente, die von nationalen oder internationalen Standardisierungskommissionen geschrieben werden, um den **Stand der Technik** zu dokumentieren.
- Sie beschreiben meist keine Best Practices oder gar den Stand der Forschung, sondern den Minimalkonsens, auf den sich das Normenkomitee einigen konnte.
- „Harmonisierten Normen“ hat die EU-Kommission im Amtsblatt der EU veröffentlicht.
- Wenn Hersteller diese harmonisierten Normen einhalten, geht man (z. B. beim Konformitätsbewertungsverfahren, bei Inspektionen etc.) davon aus, dass die gesetzlichen Anforderungen erfüllt sind.



- ...ist die GCP-Norm für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten!
- Achtung! Die ICH E6 - Leitlinie gilt nur für Arzneimittelstudien!
- Aktuelle Version der ISO 14155 ist im Mai 2021 erschienen, eine Revision wird für Ende 2025 erwartet!
- Die aktuelle Version der ISO 14155 muß im Prüfzentrum vorhanden sein. Wichtig bei Inspektionen!
- Muß käuflich erworben werden (ca. € 220) und ist urheberrechtlich weitreichend geschützt (im Gegensatz zur ICH E6 – Leitlinie)! Bezug: www.dinmedia.de
- Cave! Gilt nicht für In-vitro-Diagnostika!

- (1) Anwendungsbereich
- (2) Normative Verweisungen
- (3) Begriffe
- (4) Zusammenfassung der Prinzipien der guten klinischen Praxis
- (5) Ethische Erwägungen
- (6) Planung der klinischen Prüfung
- (7) Durchführung der klinischen Prüfung
- (8) Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinischen Prüfung
- (9) Verantwortlichkeiten des Sponsors
- (10) Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers**

Anhänge A – J

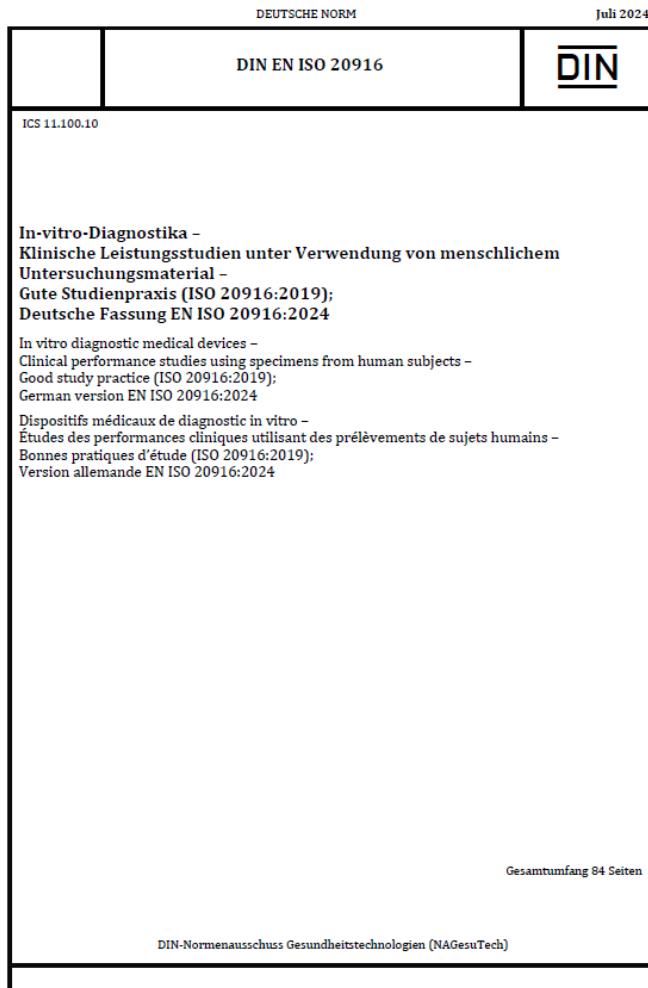
- a) Klinische Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der **Deklaration von Helsinki** haben und die mit diesem Dokument vereinbar sind.
- b) Bevor eine klinische Prüfung eingeleitet wird, müssen vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten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

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

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

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

Für Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika einschlägig: DIN EN ISO 20916



DIN EN ISO 20916:2024-07
EN ISO 20916:2024 (D)

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die gute Studienpraxis für die Planung, Design, Durchführung, Aufzeichnung und Meldung klinischer Leistungsstudien fest, die durchgeführt werden, um die klinische Leistungsfähigkeit und Sicherheit von In-vitro-Diagnostika (IVD) für Zulassungszwecke zu bewerten.

ANMERKUNG 1 Das Ziel dieser Studien ist es, die Fähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums in den Händen des bestimmungsgemäßen Anwenders zu bewerten, Ergebnisse in Bezug auf eine bestimmte gesundheitliche Verfassung oder einen physiologischen/pathologischen Zustand in der bestimmungsgemäßen Population zu liefern.

Das Dokument soll nicht beschreiben, ob die technischen Spezifikationen des betreffenden In-vitro-Diagnostikums durch die klinische Leistungsstudie ausreichend abgedeckt sind.

Dieses Dokument legt die Grundsätze fest, die klinischen Leistungsstudien zugrunde liegen, und gibt allgemeine Anforderungen an, die dazu dienen

- sicherzustellen, dass die Durchführung der klinischen Leistungsstudie zu zuverlässigen und soliden Studienergebnissen führen wird,
- die Verantwortlichkeiten des Sponsors und Hauptprüfers festzulegen,
- die Arbeit von Sponsoren, klinischen Forschungseinrichtungen, Prüfern, Ethik-Kommissionen, Regulierungsbehörden und anderen am Konformitätsbewertungsverfahren für In-vitro-Diagnostika beteiligten Institutionen zu unterstützen und
- die Rechte, Sicherheit, Würde und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer zu schützen, die Untersuchungsmaterial zur Verwendung in klinischen Leistungsstudien bereitzustellen.

Analytische Leistungsstudien liegen außerhalb des Anwendungsbereiches dieses Dokuments.

Weitere nationale Verordnungen, die für Medizinprodukte von Bedeutung sind:

Verordnung über das Betreiben und Benutzen von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV)

MPBetreibV

Ausfertigungsdatum: 14.02.2025

Vollzitat:

"Medizinprodukte-Betreiberverordnung vom 14. Februar 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 38), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 14. Februar 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 39) geändert worden ist"

Stand: Geändert durch Art. 1 V v. 14.2.2025 I Nr. 39

Ersetzt V 7102-47-11 v. 29.6.1998 I 1762 (MPBetreibV)

Fußnote

(+++ Textnachweis ab: 20.2.2025 +++)

Die V wurde als Artikel 1 der V v. 14.2.2025 I Nr. 38 vom Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz, dem Bundesministerium des Innern und für Heimat, dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz und dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales mit Zustimmung des Bundesrates beschlossen. Sie ist gem. Art. 3 Satz 1 dieser V am 20.2.2025 in Kraft getreten.

§ 1 Anwendungsbereich

(1) Diese Rechtsverordnung gilt für das Betreiben und Benutzen von Produkten nach § 3 Nummer 1 des Medizinproduktrecht-Durchführungsgesetzes einschließlich der damit zusammenhängenden Tätigkeiten.

(2) Diese Verordnung gilt nicht für Produkte

1. zur klinischen Prüfung,
2. zur Verwendung in einer Leistungsstudie oder
3. die in ausschließlich eigener Verantwortung für persönliche Zwecke erworben und benutzt werden.

(3) Die Vorschriften des Arbeitsschutzgesetzes und die Rechtsvorschriften, die aufgrund des Arbeitsschutzgesetzes erlassen wurden, die Vorschriften des Strahlenschutzgesetzes und der auf dessen Grundlage erlassenen Rechtsverordnungen sowie Unfallverhütungsvorschriften bleiben unberührt.

Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung - MPAMIV)

MPAMIV

Ausfertigungsdatum: 21.04.2021

Vollzitat:

"Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung vom 21. April 2021 (BGBl. I S. 833), die durch Artikel 2 der Verordnung vom 21. April 2021 (BGBl. I S. 833) geändert worden ist"

Stand: Geändert durch Art. 2 V v. 21.4.2021 I 833

Fußnote

(+++ Textnachweis ab: 26.5.2021 +++)

Die V wurde als Artikel 1 der V v. 21.4.2021 I 833 vom Bundesministerium für Gesundheit mit Zustimmung des Bundesrates im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit, mit dem Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat und mit dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales und im Benehmen mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung beschlossen. Sie tritt gem. Art. 9 Abs. 1 Satz 1 dieser V am 26.5.2021 in Kraft.

(+++ Zur Anwendung vgl. § 1 Satz 2 u. § 7 Abs. 5 +++)



1. Grundlagen: Rechtliche Grundlagen im Überblick

**Weitere EU-Verordnungen, Gesetze und Verordnungen
von Bedeutung für klinische Studien**



RICHTLINIEN

RICHTLINIE (EU) 2016/680 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 27. April 2016

zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die zuständigen Behörden zum Zwecke der Verhütung, Ermittlung, Aufdeckung oder Verfolgung von Straftaten oder der Strafvollstreckung sowie zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung des Rahmenbeschlusses 2008/977/JI des Rates

- Die **Datenschutz-Grundverordnung** (DSGVO , englisch General Data Protection Regulation, GDPR) bezeichnet die Verordnung der Europäischen Union 2016/679, mit der **die Regeln zur Verarbeitung personenbezogener Daten** durch die meisten Verantwortlichen, sowohl private wie öffentliche, EU-weit vereinheitlicht werden.
- Dadurch soll der Schutz personenbezogener Daten innerhalb der Europäischen Union harmonisiert sichergestellt werden, darüber hinaus der freie Datenverkehr innerhalb des Europäischen Binnenmarktes gewährleistet werden.

Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)

BDSG

Ausfertigungsdatum: 30.06.2017

Vollzitat:

"Bundesdatenschutzgesetz vom 30. Juni 2017 (BGBl. I S. 2097), das zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 6. Mai 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 149) geändert worden ist"

Stand: Zuletzt geändert durch Art. 7 G v. 6.5.2024 I Nr. 149

Ersetzt G 204-3 v. 20.12.1990 I 2954, 2955 (BDSG 1990)

Fußnote

(+++ Textnachweis ab: 25.5.2018 +++)

(+++ Zur Anwendung vgl. §§ 4 Abs. 4, 12 Abs. 3, 16 Abs. 5, 26 Abs. 3, 38 Abs. 2, 40 Abs. 3 u. 5, 56 Abs. 4, 65 Abs. 7, 66 Abs. 6, 75 Abs. 3, 80 Abs. 3, 81 Abs. 3, 84, 85 Abs. 2 u. 3 +++)

(+++ § 22 Abs. 2: zur Anwendung vgl. § 10 HinSchG +++)

Das G wurde als Art. 1 des G v. 30.6.2017 I 2097 vom Bundestag mit Zustimmung des Bundesrates beschlossen. Es ist gem. Art. 8 Abs. 1 Satz 1 dieses G am 25.5.2018 in Kraft getreten.

- Das deutsche **Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)** ergänzt und präzisiert die EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) an den Stellen, die nationalen Regelungen der EU-Staaten überlassen sind.
- Das sind unter anderem die Verarbeitung von Beschäftigtendaten, die Videoüberwachung, die Bestellung von Datenschutzbeauftragten oder die Aufsichtsbehörden.
- Zudem dient das BDSG der Umsetzung der EU-Datenschutzrichtlinie für Polizei- und Justizbehörden

Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG)

StrlSchG

Ausfertigungsdatum: 27.06.2017

Vollzitat:

"Strahlenschutzgesetz vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 23. Oktober 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 324) geändert worden ist"

Stand: Zuletzt geändert durch Art. 4 G v. 23.10.2024 I Nr. 324

Fußnote

(+++ Textnachweis ab: 1.10.2017 +++)

(+++ Amtlicher Hinweis des Normgebers auf EG-Recht:
Umsetzung der

EARL 59/2013 (CELEX Nr: 32013L0059) vgl. Art. 4 G v. 23.10.2024 I Nr.

324 +++)

(+++ Zur Anwendung vgl. §§ 36a Abs. 2, 36b Abs. 1, 36c Abs. 1 u. 2, 43 Abs. 1, 59 Abs. 1 u. 4, 95 Abs. 5, 99 Abs. 3, 116, 119, 120 Abs. 2, 3 u. 5, 141, 143 Abs. 2, 149 Abs. 4, 150 Abs. 1, 157, 207, 208 Abs. 3, 210 Abs. 2, 212 Abs. 2 +++)

Das G wurde als Artikel 1 des G v. 27.6.2017 I 1966 vom Bundestag mit Zustimmung des Bundesrates beschlossen. Die §§ 1 bis 3, 5, 6 Absatz 3, § 7 Absatz 3, §§ 24, 30, 37, 38 Absatz 2, §§ 49, 61 Absatz 2 Satz 2, § 62 Absatz 6, § 63 Absatz 3, § 65 Absatz 2, § 68 Absatz 1, § 72 Absatz 2 Satz 2, §§ 73, 74 Absatz 3 und 4, § 76 Absatz 1 und 3, § 79 Absatz 1 und 5, §§ 81, 82, 84 Absatz 2, 3 und 5, § 85 Absatz 4, §§ 86, 87, 88 Absatz 6, §§ 89, 90 Absatz 1, §§ 91 bis 117, § 121 Absatz 2, § 123 Absatz 2, § 124 Satz 3, §§ 132, 135 Absatz 1 Satz 3, § 136 Absatz 2, § 139 Absatz 4, § 143 Absatz 1 Satz 3, § 145 Absatz 5, § 147 Absatz 6 Satz 2, § 149 Absatz 6, §§ 155, 159 Absatz 5, §§ 161 bis 165, 169 Absatz 4, § 170 Absatz 10, §§ 171, 172 Absatz 4, §§ 173, 174, 175 Absatz 2, § 180 Absatz 1 Satz 2 und 3, § 183 Absatz 4, § 184 Absatz 1 Nummer 1, 2 und 7 sowie Absatz 2, § 185 Absatz 2, § 192 und die Anlagen 4 bis 7 sind gem. Art. 32 Abs. 1 Satz 2 dieses G am 1.10.2017 in Kraft getreten. Im Übrigen tritt es gem. Art. 32 Abs. 1 Satz 3 dieses G am 31.12.2018 in Kraft.

Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV)

StrlSchV

Ausfertigungsdatum: 29.11.2018

Vollzitat:

"Strahlenschutzverordnung vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034, 2036; 2021 I S. 5261), die zuletzt durch Artikel 10 des Gesetzes vom 23. Oktober 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 324) geändert worden ist"

Stand: Zuletzt geändert durch Art. 10 G v. 23.10.2024 I Nr. 324

Ersetzt V 751-1-8 v. 20.7.2001 I 1714; 2002 I 1459 (StrlSchV 2001)

Diese Verordnung dient der Umsetzung der Richtlinie 2013/59/Euratom des Rates vom 5. Dezember 2013 zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und zur Aufhebung der Richtlinien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom und 2003/122/Euratom (ABI. L 13 vom 17.1.2014, S. 1) sowie der Umsetzung des Artikels 8d der Richtlinie 2009/71/Euratom des Rates vom 25. Juni 2009 über einen Gemeinschaftsrahmen für die nukleare Sicherheit kerntechnischer Anlagen (ABI. L 172 vom 2.7.2009, S. 18), in der durch die Richtlinie des Rates 2014/87/Euratom vom 8. Juli 2014 zur Änderung der Richtlinie 2009/71/Euratom über einen Gemeinschaftsrahmen für die nukleare Sicherheit kerntechnischer Anlagen (ABI. L 219 vom 25.7.2014, S. 42) geänderten Fassung.

Fußnote

(+++ Textnachweis ab: 31.12.2018 +++)

(+++ Zur Anwendung vgl. § 49 Abs. 2 Satz 1, Abs. 3, § 58 Abs. 2 Satz 6, § 67 Abs. 2, § 76 Satz 2, Satz 4, § 81 Abs. 2 Satz 2, Abs. 3 Satz 2, Abs. 4, § 83, § 136 Abs. 3, § 138 Abs. 6 Satz 1, § 140 Abs. 2, § 143 Abs. 1 Satz 3, § 150 Abs. 4 Satz 1, § 151, § 158 Abs. 3 Satz 3 +++)

(+++ Amtlicher Hinweis des Normgebers auf EG-Recht:

Umsetzung der

EARL 59/2013 (CELEX Nr: 32013L0059)

EARL 71/2009 (CELEX Nr: 32009L0071)

EARL 59/2013 (CELEX Nr: 32013L0059) vgl. V v. 8.10.2021 I 4645 u. V v. 17.4.2024 I Nr. 132



English Inhaltsverzeichnis FAQ Glossar Kontakt  Leichte Sprache  Gebärdensprache

 Bundesamt
für Strahlenschutz

THEMEN AKTUELL MEDIATHEK BFS 

IONISIERENDE STRAHLUNG

Umweltradioaktivität - Medizin - Beruflicher Strahlenschutz - Nuklear-spezifische Gefahrenabwehr



Startseite > Themen > Ionisierende Strahlung > Anwendungen in der Medizin

Verfahren zur Strahlenanwendung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung

Was ist ionisierende Strahlung?
Radioaktivität in der Umwelt
Anwendungen in der Medizin
Diagnostik
Früherkennung
Strahlentherapie
BeVoMed: Meldung bedeutsamer Vorkommnisse
Verfahren zur Strahlenanwendung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung

Verfahren zur Zulassung der Strahlenanwendung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung

Die medizinische Forschung verbessert Verständnis, Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten von Krankheiten immer weiter. In einigen Forschungsprojekten kommen auch Strahlenanwendungen bei Studienteilnehmenden zum Einsatz. Als zuständige Genehmigungs- und Anzeigebehörde trägt das BfS dafür Sorge, dass Teilnehmende an einer Studie nur in dem Umfang einer Strahlung ausgesetzt werden, wie es aus medizinischer Sicht notwendig und gerechtfertigt ist.

Achtung: Unsere Internetseiten zu diesem Thema befinden sich aktuell in Überarbeitung. Bitte beachten Sie, dass Inhalte kurzfristig angepasst werden können.

Orientierungshilfe: Vorgehen bei der Einreichung
Zentrale allgemeine Informationen für Ihre Einreichung einschließlich

Allgemeines und Veranstaltungshinweise
Hier finden Sie allgemeine Informationen und Veranstaltungshinweise



1. Grundlagen: Methodische Grundlagen





1. Grundlagen: **Methodische Grundlagen** *Allgemein*

„Klinische Forschung umfasst alle Untersuchungen, die an

➤ Patienten oder gesunden Probanden

zum Ziel der Gewinnung von wissenschaftlicher Erkenntnis durchgeführt werden.“

(Quelle: Herschel, M. *Das KliFo-Buch*; Schattauer, Stuttgart 2009)

Merke:

Entsprechende Untersuchungen an
menschlichen Materialien und Daten
zählen unter bestimmten Umständen
ebenfalls zur klinischen Forschung.

Was versteht man unter einer **klinischen Studie**?

- Eine klinische Studie ist in der evidenzbasierten Medizin und klinischen Forschung eine **systematische Erhebung**.
- Sie wird mit Patienten oder gesunden Probanden durchgeführt.
- Klinische Studien werden durchgeführt, um **wissenschaftliche Fragestellungen** zu beantworten und die **medizinische Behandlung** zu verbessern.
- Eine solche Studie kann allerdings erst dann stattfinden, wenn ausreichend Daten für eine sichere Durchführung vorhanden sind und die **regulatorischen Voraussetzungen** gegeben sind.

(Quelle: Wikipedia )

Was versteht man unter einer **klinischen Prüfung**?

- Wird ein Arzneimittel oder Medizinprodukt vor einer Zulassung auf Leistung, Wirkung, Sicherheit oder (klinischen) Nutzen am Menschen untersucht, spricht man auch von einer **klinischen Prüfung**.
- Die genaue Definition und Abgrenzung folgt den Gesetzen.
- Klinische Prüfungen sind eine Voraussetzung für die behördliche Arzneimittelzulassung sowie abhängig von den Eigenschaften eines Medizinproduktes eine Grundlage des sogenannten „Konformitätsbewertungsverfahrens“.

(Quelle: verändert nach Wikipedia)

Klinische Studien mit Arzneimitteln:

- Klinische Prüfungen
 - Klinische Prüfungen nach Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (“CTR”) und Arzneimittelgesetz (“AMG”)
 - Minimalinterventionelle klinische Prüfungen nach CTR und AMG
- Nichtinterventionelle Studien
 - Anwendungsbeobachtungen
 - Unbedenklichkeitsstudien

Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten:

- Klinische Prüfungen nach Verordnung (EU) 2017/745 (“MDR”) Art. 62 und Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetz (“MPDG”) im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens (Erlangung der CE-Zertifizierung)
- Klinische Prüfungen nach MDR Art. 74 und MPDG nach dem Inverkehrbringen (mit CE-Zertifizierung)
- Sonstige klinische Prüfungen gemäß MDR Art. 82 und MPDG § 3 Nr.4
- Klinische Prüfungen nach “ärztlichem Berufsrecht”

Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika:

- Leistungsstudien nach Verordnung (EU) 2017/746 (“IVDR”) Art. 58 und MPDG im Rahmen eines Konformitäts-bewertungsverfahrens (Erlangung der CE-Zertifizierung)
- Leistungsstudien nach Verordnung IVDR Art. 70 und MPDG nach dem Inverkehrbringen (mit CE-Zertifizierung)
- Leistungsstudien nach “ärztlichem Berufsrecht”

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten / In-vitro-Diagnostika:

- z.B. Insulinpumpen/Insulin
- z.B. Vergleich medikamentöse Therapie vs. Therapie mit Medizinprodukt
- z.B. “Companion Diagnostic”- Studien (IVD/Arzneimittel)

Sogenannte Non AMG / Non MPDG – Studien (= Studien ohne gesetzliche Regelung)

- z.B. chirurgische Studien
- z.B. psychotherapeutische Studien
- z.B. epidemiologische Studien, Kohortenstudien, Register, Beobachtungsstudien
- z.B. pathophysiologische Studien

Wer oder was ist ein „Sponsor“ gemäß Definition im Arzneimittel- bzw. Medizinproduktgerecht?

„Sponsor“ bezeichnet

jede Person, jedes Unternehmen, jede Einrichtung oder jede Organisation, die
bzw. das die **Verantwortung** für

- die Einleitung,
- das Management und
- die Aufstellung der Finanzierung

der klinischen Prüfung / Leistungsstudie übernimmt;

„Prüfer“ (engl.: *Investigator*):

eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person

„Hauptprüfer“ (engl.: *Principal Investigator, PI*):

einen Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines *Prüfungsteams* handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt

- Einen „Leiter der klinischen Prüfung“ (engl.: *Coordinating Investigator*) gibt es **nur im Medizinproduktrecht** bei multizentrischen klinischen Prüfungen / Leistungsstudien)
- Er benötigt eine zweijährige Erfahrung in der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten bzw. Leistungsstudien mit In-vitro Diagnostika.
- Er wird vom Sponsor bestimmt und muß von der zuständigen Ethikkommission namentlich zustimmend bewertet werden.

Wie setzt sich ein „Prüfungsteam“ bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zusammen?

- Hauptprüfer*
- Prüfungsteam:
 - Prüfer
 - Ärztliche Mitglieder
 - Nichtärztliche Mitglieder

*** Namentliche zustimmende Stellungnahme durch zuständige Ethikkommission erforderlich, Wechsel ist zustimmungspflichtige Änderung!**

Wie setzt sich ein „Prüfungsteam“ bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten bzw. Leistungsstudien mit IVDs zusammen?

- Hauptprüfer*
- Prüfungsteam:
 - Prüfer*
 - Ärztliche Mitglieder
 - Nichtärztliche Mitglieder
- ggf. Leiter der klinischen Prüfung* (bei multizentrischen klinischen Prüfungen)

*** Namentliche zustimmende Stellungnahme durch zuständige Ethikkommission erforderlich, Wechsel ist zustimmungspflichtige Änderung!**

Wichtige Dokumente im Rahmen einer klinischen Prüfung: Prüfplan

- **Arzneimittel:** Der „Prüfplan“ (engl.: *Study Protocol*) ist ein Dokument, in dem Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind. Der Begriff „Prüfplan“ umfasst auch nachfolgende Änderungen des Prüfplans.
(gemäß CTR Art. 2 (2) Nr. 22)
- **Medizinprodukte:** Der „Prüfplan“ (engl.: *Clinical Investigation Plan, CIP*) ist ein Dokument, in dem die Begründung, die Ziele, die Konzeption, die Methodik, die Überwachung, statistische Erwägungen, die Organisation und die Durchführung einer klinischen Prüfung beschrieben werden.
(gemäß MDR Art. 2 Nr. 47)
- **In-vitro-Diagnostika:** Der „Leistungsstudienplan“ (engl.: *Clinical Performance Study Protocol*) ist ein Dokument, in dem die Begründung, die Ziele, das Prüfungsdesign, die Methodik, die Überwachung, statistische Erwägungen, die Organisation und die Durchführung einer Leistungsstudie beschrieben werden.
(gemäß IVDR Art. 2 Nr. 43)

- Die genaue Kenntnis der im Prüfplan beschriebenen Inhalte, Voraussetzungen und spezifischen Abläufe ist unabdingbar für die korrekte und gesetzeskonforme Durchführung einer klinischen Prüfung oder Leistungsstudie.
- Die Einhaltung des Prüfplans ist gesetzlich vorgeschrieben.
- Die Struktur und Inhalte des Prüfplans sind dem Sponsor in Gesetzen, Leitlinien und Normen detailliert vorgegeben.
- Der jeweilige Prüfplan einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie muß von der zuständigen Behörde und/oder Ethikkommission genehmigt werden.
- Wesentliche Änderungen des Prüfplans bedingen vor Umsetzung (Ausnahme: Gefahr im Verzug) eine erneute Genehmigung.

Wichtige Dokumente im Rahmen einer klinischen Prüfung: Prüferinformation

- „**Prüferinformation**“ (engl.: *Investigator's brochure, IB*) ist eine Zusammenstellung der für die Untersuchung des Prüfpräparats/der Prüfpräparate am Menschen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die betreffenden Präparate;
(gemäß CTR Art. 2 (2) Nr. 23)
- „**Prüferbroschüre**“ (engl.: *Investigator's brochure, IB / im deutschen Medizinproduktgerecht: „Handbuch des klinischen Prüfers“*) ist eine Zusammenstellung der aktuellen klinischen und nicht-klinischen Informationen über das/die Prüfprodukt(e), die für die klinische Prüfung von Bedeutung sind
(gemäß ISO 14155 3.31)

- Die Prüferinformation ist ein umfangreiches Dokument mit allen relevanten Informationen zum Prüfpräparat / Prüfprodukt und dessen Anwendung.
- Die Prüferinformation muß im Genehmigungsverfahren der Behörde vorgelegt werden!
- Sie muß in regelmäßigen Abständen vom Sponsor aktualisiert werden (i.d.R. mindestens einmal jährlich), insbesondere jedoch dann, wenn wesentliche neue Informationen vorliegen.
- Die Struktur und Inhalte der Prüferinformation sind dem Sponsor in Gesetzen, Leitlinien und Normen detailliert vorgegeben.
- Die Prüferinformation enthält ein wichtiges Übersichts- Kapitel („Zusammenfassung der Daten und Anleitungen für den Prüfer“)

A.3.7 Summary of Data and Guidance

This section should provide an overall discussion of the nonclinical and clinical data and should summarise the information from various sources on different aspects of

ICH E6(R3) Guideline

the investigational product(s), wherever possible. In this way, the investigator can be provided with the most informative interpretation of the available data and with an assessment of the implications of the information for future clinical trials.

Where appropriate, the published reports on related products should be discussed. This could help the investigator to anticipate adverse drug reactions or other problems in clinical trials.

The overall aim of this section is to provide the investigator with a clear understanding of the possible risks and adverse reactions and of the specific tests, observations and precautions that may be needed for a clinical trial. This understanding should be based on the available physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological and clinical information on the investigational product(s). Guidance should also be provided to the clinical investigator on the recognition and treatment of possible overdose and adverse drug reactions that is based on previous clinical and nonclinical experience and on the pharmacology of the investigational product.

- Dokument, in dem Design, Durchführung, statistische Analyse und Ergebnisse einer klinischen Prüfung beschrieben werden
- Die Struktur und Inhalte des Prüfberichts sowie dessen Zusammenfassung sind dem Sponsor in Gesetzen, Leitlinien und Normen detailliert vorgegeben.
- Der Sponsor ist verpflichtet, ein Jahr nach Studienende (d.h. ein Jahr, nachdem der letzte Patient die Studie verlassen hat: Last Patient Out, LPO) eine Zusammenfassung sowie eine laienverständliche Zusammenfassung in gesetzlich vorgegeben, öffentlich zugänglichen Portalen zu veröffentlichen.
- Darüber hinaus bestehen auch definierte Veröffentlichungspflichten für die kompletten Studienabschlußberichte (Arzneimittelstudien: 30 Tage nach erhaltener Zulassung; Medizinprodukte-/IVD-Studien: ein Jahr nach Last Patient Out, siehe oben)



1. Grundlagen: Methodische Grundlagen Arzneimittelrecht



Was versteht man unter einem Arzneimittel? Definition gemäß AMG § 2

(1) **Arzneimittel** (engl.: „*medicinal products*“) im Sinne dieses Gesetzes sind Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind.

Dies sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper **bestimmt** sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden **bestimmt** sind oder
2. die im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine **pharmakologische, immunologische** oder **metabolische** Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.

Was versteht man unter einem „Prüfpräparat“? Definition gemäß VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 2

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff

5. „Prüfpräparat“ ein *Arzneimittel*, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird;

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff

1. „**klinische Studie**“ (engl.: „*clinical study*“) jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,
 - a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,
 - b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
 - c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen;

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 2

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff

6. „normale klinische Praxis“

das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird;

(2)

2. „klinische Prüfung“ (engl.: „clinical trial“) eine **klinische Studie**, die **mindestens eine** der folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der *normalen klinischen Praxis* des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder
- c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die *normale klinische Praxis* hinausgehen;

Wesentliche regulatorische Grundlagen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln:

Clinical Trials Regulation (CTR):

27.5.2014 DE Amtsblatt der Europäischen Union L 158/1

I
(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES
vom 16. April 2014

über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses (¹),

nach Anhörung des Ausschusses der Regionen,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren (²),

in Erwägung nachstehender Gründe:

Arzneimittelgesetz (AMG):

Ein Service des Bundesministeriums der Justiz sowie des Bundesamts für
Justiz - www.gesetze-im-internet.de

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)

AMG

Ausfertigungsdatum: 24.08.1976

Vollzitat:

"Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 23. Oktober 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 324) geändert worden ist"

Stand: Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394;
zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 23.10.2024 I Nr. 324

Fußnote

(+++ Textnachweis Geltung ab: 6.6.1986 +++)
(+++ Zur Anwendung vgl. §§ 63j, 109, 141 +++)
(+++ Amtlicher Hinweis des Normgebers auf EG-Recht:
Umsetzung der
EURL 84/2010 (CELEX Nr.: 32010L0084)
EURL 62/2011 (CELEX Nr.: 32011L0062)
EURL 24/2011 (CELEX Nr.: 32011L0024) vgl. G v. 19.10.2012 I 2192 +++)

Das G wurde als Artikel 1 G v. 24.8.1976 I 2445 vom Bundestag mit Zustimmung des Bundesrates beschlossen. Es ist mit Ausnahme d. § 78 gem. Art. 10 dieses G am 1.1.1978 in Kraft getreten.
Überschrift: Legalkürzung eingef. durch Art. 1 Nr. 1 G v. 30.7.2004 I 2031 mwV 6.8.2004

GCP-Leitlinie ICH E6:



23 January 2025
EMA/CHMP/ICH/135/1995
Committee for Human Medicinal Products

ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)
Step 5

Transmission to CHMP	25 May 2023
Adoption by CHMP	25 May 2023
Release for public consultation	26 May 2023
Deadline for comments	26 September 2023
Final adoption by CHMP	12 December 2024
Date for coming into effect	23 July 2025

Was ist eine „minimalinterventionelle“ klinische Prüfung? Definition gemäß VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 2

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff

3. „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine *klinische Prüfung*, die **alle** folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate — außer Placebos — sind **zugelassen**;
- b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge
 - i) werden die Prüfpräparate **gemäß den Bedingungen der Zulassung** verwendet oder
 - ii) stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine **evidenzbasierte Verwendung** dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und
- c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat **nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar**;

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff

4. „nichtinterventionelle Studie“

eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist;

**Die (neue) Definition der
„nichtinterventionellen Studie“
(zuvor: „nichtinterventionelle Prüfung“)
ist also eine „Ausschlußdefinition“!**

- Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gilt nicht für die nichtinterventionelle Studie!
- Das AMG definiert einige Voraussetzungen und Meldepflichten für die Projektverantwortlichen (d.h. diejenigen, die eine solche Studie veranlassen).

Für die **teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen** wichtig:

- Einhaltung des Berufsrechts, d.h. **Deklaration von Helsinki** einhalten!,
- **Votum der zuständigen Ethikkommission** bzw. **Anzeige an die eigene Ethikkommission** gemäß ärztlichem Berufsrecht!
- **Aufklärung/Einwilligung** der Patienten! Cave **Datenschutz**!

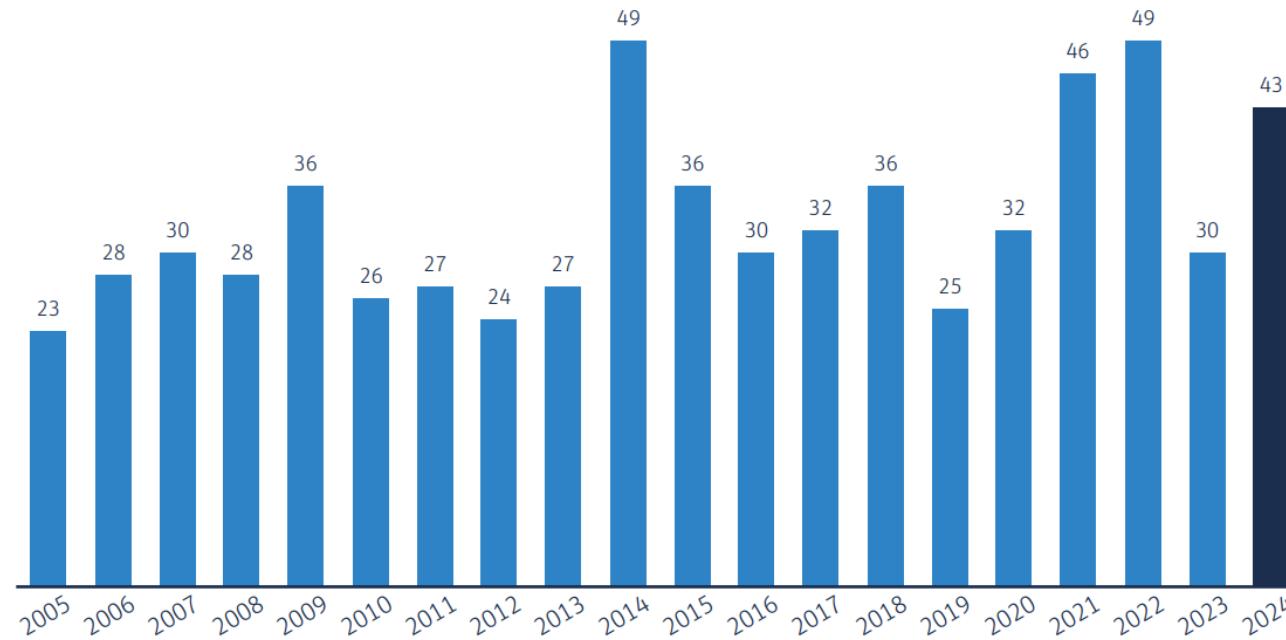
- Zielsetzung: Erreichen oder Erhalten der **behördlichen Zulassung** von Arzneimitteln zur **Vermarktung**
- **Behördliche Zulassung:** Vorlage von leitliniendefinierten Unterlagen bzw. Dokumenten zur pharmazeutischen Qualität, präklinischen und klinischen Studien
- Nachweis von Wirksamkeit, Sicherheit, Qualität, („Zusatznutzen“ als 4. Hürde in D)
- hoher administrativer Aufwand
- hohe Kosten

- Zielsetzung primär **nicht** Zulassung/Vermarktung
- Wissenschaftliche Motivation, z.B. :
 - Optimierung bestehender Therapie- und Diagnoseverfahren
 - Orphan Diseases !
 - Überprüfung von Hypothesen, klinischen Beobachtungen, Kasuistiken
 - Überprüfung sog. „Gold Standards“ (Stichwort: Evidenz statt Eminenz/Empirie)
- **Wichtig:** Bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen mit **Arzneimitteln** identische regulatorische Voraussetzungen bei Genehmigung, Durchführung und Berichtlegung wie bei Zulassungsstudien!

Neu eingeführte Medikamente mit neuen Wirkstoffen in Deutschland

Markteinführung von Medikamenten mit neuen Wirkstoffen in Deutschland

Anzahl (ohne Biosimilars)

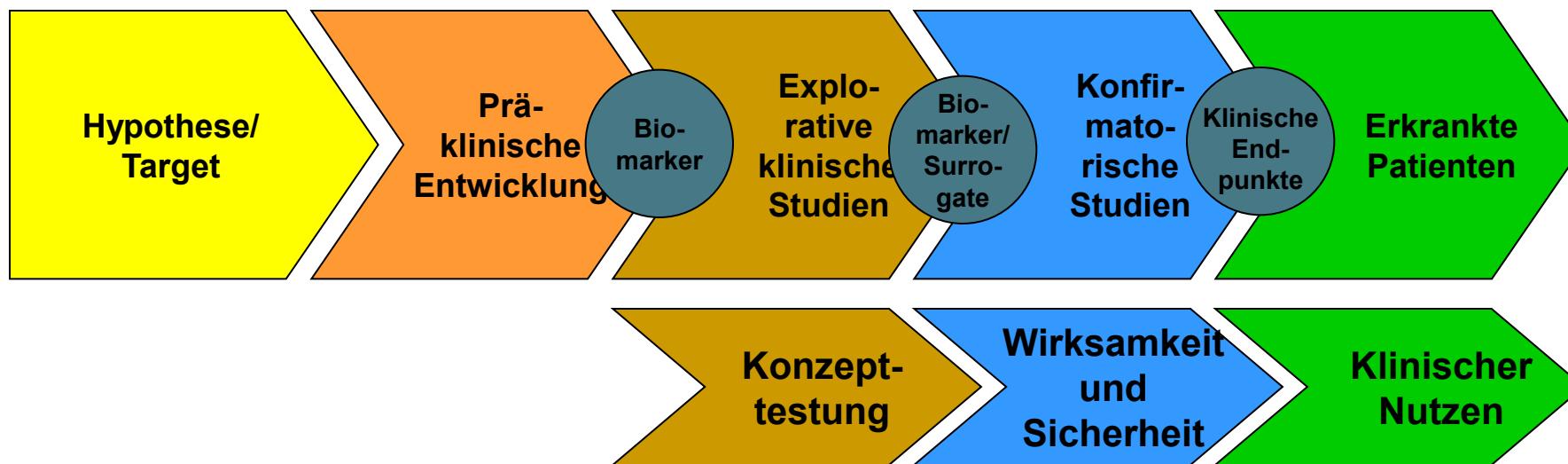


Quelle: vfa

Präklinische Entwicklung

- Klinische Entwicklung → Zulassung

Zulassung



- Die Zulassung eines Arzneimittels erfolgt aufgrund einer **behördlichen Genehmigung** (heute meist auf europäischer Ebene durch die Europäische Arzneimittelagentur, EMA)
- Hierzu muß der pharmazeutische Unternehmer ein **Zulassungsdossier** einreichen, dessen Inhalte gesetzlich und durch ICH-Leitlinien geregelt sind.
- Wichtige Teile: Pharmazeutische Qualität, Präklinische Studien (Tierversuche), **Klinischer Teil**
- Im **klinischen Teil** erfolgt eine umfassende Dokumentation und kritische Bewertung von Wirkmechanismus, pharmakologischen Daten, Wirksamkeit, Dosierung, Vergleich zur bisherigen Standardtherapie, Verträglichkeit und zu erwartende Nebenwirkungen

Zusammenfassung Phasen I-IV

Phase	Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Studienziele	Studiendauer (Monate)
I	60 - 100	Gesunde Freiwillige	Sicherheitsprofil des Arzneimittels, Dosierungsbereich, Pharmakokinetik	6 - 12
II	100 - 500	Patienten	Proof of Concept Wirksamkeit, Dosierung, Dosis-Wirkungs- beziehung, Sicherheit	12 - 24
III	500 - 10000	Patienten	Bestätigung der Wirksamkeit, Sicherheit Risiko/Nutzen-Profil	24 - 48
IV	N.A.	N.A.	Differenzierung und Profilierung	N.A.

PharmacoEconomics (2021) 39:1243–1269
<https://doi.org/10.1007/s40273-021-01065-y>

SYSTEMATIC REVIEW



How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment

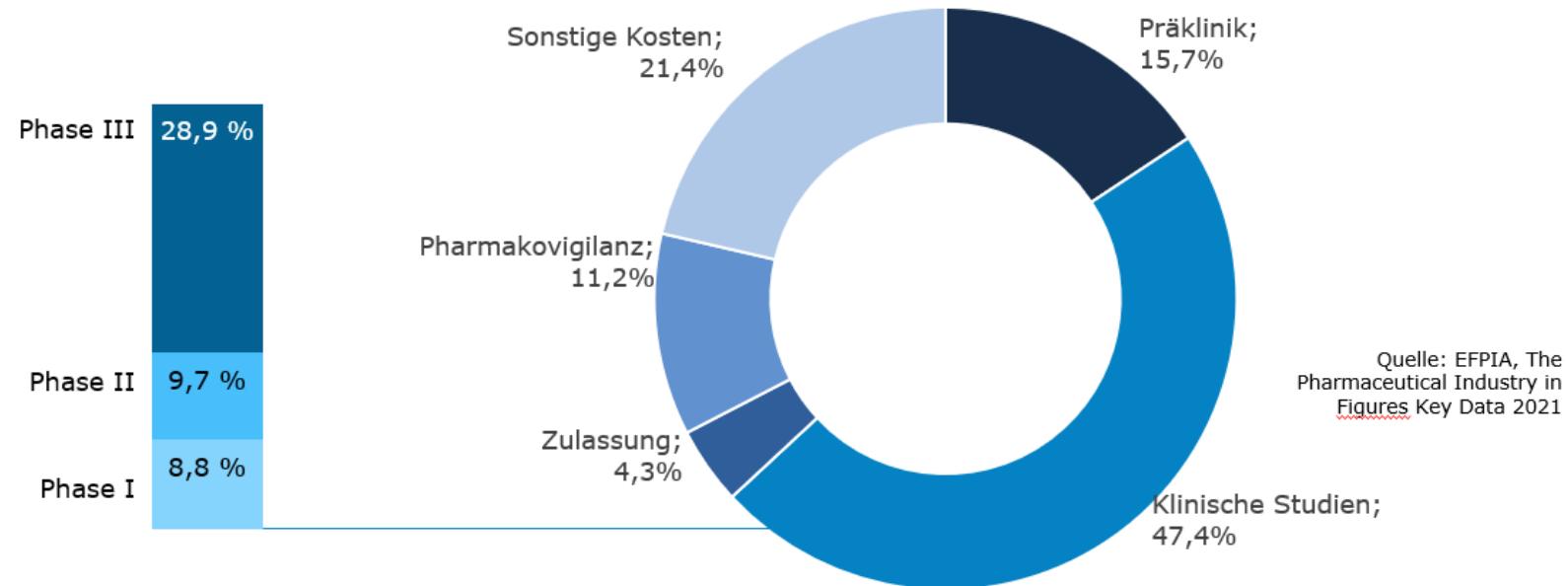
Michael Schlander^{1,2,3,4}  · Karla Hernandez-Villafuerte¹  · Chih-Yuan Cheng^{1,2}  · Jorge Mestre-Ferrandiz⁵  ·
Michael Baumann^{1,4} 

Accepted: 4 July 2021 / Published online: 9 August 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

Results:

- Estimates of total average capitalized pre-launch R&D costs varied widely, ranging from **\$161 million to \$4.54 billion (2019 US\$)**.
- Therapeutic area-specific estimates were highest for **anticancer drugs** (between \$944 million and \$4.54 billion)

Verteilung der Kosten bei der Entwicklung eines Arzneimittels







1. Grundlagen: **Methodische Grundlagen** *Medizinproduktgerecht*

Was versteht man unter einem Medizinprodukt? Definition gemäß VO (EU) 2017/745 Art. 2 Nr. 1

Medizinprodukt (engl.: „*medical device*“) bezeichnet

ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand,

das dem Hersteller zufolge für **Menschen** bestimmt ist

und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden **spezifischen medizinischen Zwecke** erfüllen soll: ...

Was versteht man unter einem Medizinprodukt (Fts.)?

Definition gemäß VO (EU) 2017/745 Art. 2 Nr. 1

...

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,
- Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper — auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden — stammenden Proben ...

Was versteht man unter einem Medizinprodukt (Fts.)? Definition gemäß VO (EU) 2017/745 Art. 2 Nr. 1

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

Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:

- Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung,
- Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Artikel 1 Absatz 4 genannten Produkte und der in Absatz 1 dieses Spiegelstrichs genannten Produkte bestimmt sind.

Was versteht man unter einem Prüfprodukt? Definition gemäß VO (EU) 2017/745 Art. 2 Nr. 46

„Prüfprodukt“ bezeichnet ein Produkt, das im Rahmen einer klinischen Prüfung bewertet wird;

Was versteht man unter einem *In-vitro-Diagnostikum*? Definition gemäß VO (EU) 2017/746 Art. 2 Nr. 2

„*In-vitro-Diagnostikum*“ bezeichnet ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System — einzeln oder in Verbindung miteinander — vom Hersteller zur *In-vitro-Untersuchung* von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu einem oder mehreren der folgenden Punkte zu liefern ...

Was versteht man unter einem *In-vitro-Diagnostikum* (Fts.)? Definition gemäß VO (EU) 2017/746 Art. 2 Nr. 2

...

- a) über physiologische oder pathologische Prozesse oder Zustände,
- b) über kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen,
- c) über die Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustand oder eine bestimmte Krankheit,
- d) zur Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern,
- e) über die voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf oder
- f) zur Festlegung oder Überwachung therapeutischer Maßnahmen.

Probenbehältnisse gelten als auch *In-vitro-Diagnostika*;

Stichwort: Companion Diagnostic

- was ist darunter zu verstehen?

„Therapiebegleitendes Diagnostikum“ (engl.: **companion diagnostic**) bezeichnet ein Produkt, das für die sichere und wirksame Verwendung eines dazugehörigen Arzneimittels wesentlich ist, um

- a) Patienten vor und/oder während der Behandlung zu identifizieren, die mit der größten Wahrscheinlichkeit von dem dazugehörigen Arzneimittel profitieren, oder
- b) Patienten vor und/oder während der Behandlung zu identifizieren, bei denen wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen infolge einer Behandlung mit dem dazugehörigen Arzneimittel besteht

(gemäß Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR), Art. 2 Nr. 7)

Was versteht man unter dem Begriff „Zweckbestimmung“? Definition gemäß MDR/IVDR

Zweckbestimmung bezeichnet die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung/Leistungsbewertung bestimmt ist;

Wichtig:

- Medizinprodukte dürfen **nur im Rahmen ihrer Zweckbestimmung** verwendet werden. Dies bestimmt die Medizinprodukte-Betreiberverordnung.
- Dies ist im Arzneimittelrecht unterschiedlich, dort ist der „Off-Label-Use“ unterbestimmten Bedingungen möglich.
- **Außerhalb der Zweckbestimmung** dürfen Medizinprodukte ausschließlich im Rahmen (genehmigungspflichtiger) klinischer Prüfungen / Leistungsstudien verwendet werden.

„Gebrauchsanweisung“ bezeichnet vom Hersteller zur Verfügung gestellte Informationen, in denen der Anwender über die Zweckbestimmung und korrekte Verwendung eines Produkts sowie über eventuell zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen unterrichtet wird;

- Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika werden in Risiko-Klassen eingestuft.
- Die Klassifizierung folgt **Anhang VIII der MDR** bzw. **IVDR** und ist neu geregelt.
- Die Risikoklassen für Medizinprodukte umfassen Klasse **I, IIa, IIb, III**, für IVDs die Klassen **A,B,C,D**
- Die Einstufung erfolgt durch Hersteller und Benannte Stelle, bei Meinungsverschiedenheiten entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde
- Die Risikoklasse entscheidet u.a. über das anzuwendende Konformitätsbewertungsverfahren, die Überwachung nach dem Inverkehrbringen und hat ebenfalls Auswirkung auf das **Genehmigungsverfahren bei klinischen Prüfungen**

Vorbemerkung:

Die regulatorischen Definitionen von klinischen Prüfungen mit *Medizinprodukten* und von klinischen Prüfungen mit *Arzneimitteln* sind unterschiedlich!

„Klinische Prüfung“ (engl.: „clinical investigation“) bezeichnet

- eine **systematische** Untersuchung,
- bei der ein oder mehrere **menschliche Prüfungsteilnehmer** einbezogen sind
- und die zwecks Bewertung der **Sicherheit** oder **Leistung** eines Produkts durchgeführt wird

Welche Arten von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten werden im Gesetz unterschieden?

Es werden grundsätzlich **drei** Arten von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten unterschieden:

- Klinische Prüfungen, die ein Hersteller oder künftiger Hersteller zu **Konformitätsbewertungszwecken** durchführt (Art. 62 MDR)
- Klinische Prüfungen mit **CE-gekennzeichneten** Medizinprodukten (Art. 74 MDR)
- „**Sonstige klinische Prüfungen**“ mit Medizinprodukten (Art. 82 MDR)

Was ist mit einer „sonstigen klinischen Prüfung“ gemeint? Definition gemäß MPDG § 3

4. „sonstige klinische Prüfung“ eines Produktes eine klinische Prüfung, die

- a) **nicht** Teil eines systematischen und geplanten Prozesses zur Produktentwicklung oder der Produktbeobachtung eines gegenwärtigen oder künftigen Herstellers ist,
- b) **nicht** mit dem Ziel durchgeführt wird, die Konformität eines Produktes mit den Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 nachzuweisen,
- c) **der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen dient und**
- d) **außerhalb** eines klinischen Entwicklungsplans nach Anhang XIV Teil A Ziffer 1 Buchstabe a der Verordnung (EU) 2017/745 erfolgt;

Was ist eine „Leistungsstudie mit In-vitro-Diagnostika“? Definition gemäß IVDR Art. 2 Nr. 42 bzw. 46

„Leistungsstudie“ (engl.: „performance study) bezeichnet eine Studie zur Feststellung oder Bestätigung der Analyseleistung oder der klinischen Leistung eines Produkts

„Interventionelle klinische Leistungsstudie“ (engl.: „interventional clinical performance study“) bezeichnet eine klinische Leistungsstudie, bei der die Testergebnisse Auswirkungen auf Entscheidungen über das Patientenmanagement haben und/oder zur Orientierung der Behandlung verwendet werden;

- In der Regel **kein** behördliches Zulassungsverfahren wie bei Arzneimitteln.
- Sog. „**Konformitätsbewertungsverfahren**“, i.d.R. unter Einbeziehung einer „**Benannten Stelle**“, gemäß MDR (Anhänge IX – XI)
- Ausnahmen:
 - Bei Arzneimitteln als integralem Bestandteil eines Medizinproduktes (z.B. Heparin-beschichtete Katheter, Drug-Eluting Stents) ist zusätzlich ein **Konsultationsverfahren** bei einer „Arzneimittelbehörde“ (z.B. BfArM, EMA) erforderlich
 - Bei implantierbaren Medizinprodukten der Klasse III und bei aktiven Medizinprodukten der Klasse IIb, die Arzneimittel an den Körper abgeben/entfernen, muß ebenfalls zusätzlich ein bestimmtes **Konsultationsverfahren („Scrutiny-Verfahren“)** erfolgen.

- Auditiertes **Qualitätsmanagementsystem** beim Hersteller erforderlich
- Hersteller muß darlegen, daß die in der MDR definierten grundlegenden **Sicherheits- und Leistungsanforderungen** erfüllt sind (u.a. Risikomanagementplan, Technische Dokumentation einschließlich biologischer Sicherheit und technischer Unbedenklichkeit, **Klinische Bewertung**)
- **Klinische Bewertung** ist obligat, aber hierzu sind nicht zwangsläufig klinische Prüfung(en) erforderlich
- **Klinische Prüfungen** sind in der Regel nur erforderlich bei Medizinprodukten der Klasse III und implantierbaren Medizinprodukten
- EU-Konformitätserklärung, **CE – Kennzeichnung**



Definition gemäß MDR Art. 2 Nr. 44

„Klinische Bewertung“ bezeichnet

- einen systematischen und geplanten Prozess
- zur kontinuierlichen Generierung, Sammlung, Analyse und Bewertung
- der **klinischen Daten** zu einem Produkt,
- mit dem **Sicherheit** und **Leistung**, einschließlich des **klinischen Nutzens**, des Produkts bei vom Hersteller vorgesehener Verwendung überprüft wird;

„Leistungsbewertung“

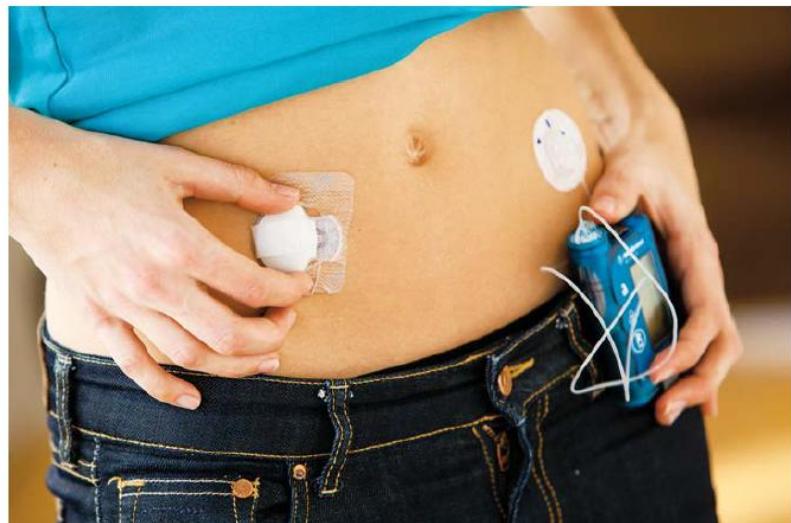
bezeichnet eine Beurteilung und Analyse von Daten zur Feststellung oder Überprüfung

- der **wissenschaftlichen Validität**,
- der **Analyseleistung** und gegebenenfalls
- der **klinischen Leistung eines Produkts**;

Typ-1-Diabetes

Diabetestherapie Marke Eigenbau

Die automatisierte Insulinabgabe einem anspruchsvollen technischen System anzuvertrauen, das Laien sich im Do-it-yourself-Verfahren zusammenbasteln, mag abenteuerlich klingen. Aber unter Patienten mit Typ-1-Diabetes boomt das „Loopen“. Es funktioniert sogar besser als ein kommerzielles Gerät, das in den USA zugelassen wurde.



Auf der Homepage von diabetes-kids.de hieß es unlängst in einem Elternblogbeitrag:

und rund 5 000–6 000 weltweit die selbst gebauten Hilfen verwenden, um ihren Glukosestoffwechsel so

Abbildung 1: Insulinpumpe und ein Sensor zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM)

nur den Hypoglykämie-Alarm ihres Gerätes zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM oder Continuous Glucose Monitoring) lauter stellen, da sie ihn manchmal nachts nicht hörte (3).

Nachdem sie Costik kontaktiert hatte, kam eins zum anderen. Zusammen mit dem Informatiker Ben West, der ebenfalls an Typ-1-Diabetes litt, schufen sie die Grundlagen für die selbst gebauten Closed-Loop-Systeme, die bisher alle von Firmen hergestellten Geräte in ihren Möglichkeiten übertreffen.

Es gelang ihnen, das Datenauslesen der Blutzuckermesswerte aus den CGM-Geräten mittels Algorithmen so zu strukturieren, dass ein vorhersagbarer Verlauf ihres Blutzuckers ersichtlich wurde. Dann nutzten sie ältere Insulinpumpen – weil nur diese älteren Modelle noch ein Ansteuern möglich machten –, um sie auf einen fallenden oder

Veränderungen eines CE-zertifizierten Medizinprodukts, welche nicht durch die Gebrauchsanweisung erlaubt sind...

- ... lassen i.d.R. die CE-Kennzeichnung erlöschen
- ... verbieten damit das Inverkehrbringen / in Betrieb nehmen / anwenden (Straftat!)
- ... Produkthaftpflicht des Herstellers greift nicht mehr
- ... **Cave Haftpflichtrisiko!**



2. Durchführung: Aufklärung und Einwilligung



Was sagt die Berufsordnung § 8 hinsichtlich der Aufklärung vor ärztlicher Behandlung ?

- Zur Behandlung bedürfen Ärztinnen und Ärzte der **Einwilligung** der Patientin oder des Patienten.
- Der Einwilligung hat grundsätzlich die erforderliche Aufklärung **im persönlichen Gespräch** vorauszugehen.
- Die Aufklärung hat der Patientin oder dem Patienten insbesondere vor operativen Eingriffen Wesen, Bedeutung und Tragweite der Behandlung einschließlich Behandlungsalternativen und die mit ihnen verbundenen Risiken in verständlicher und angemessener Weise zu verdeutlichen. Insbesondere vor diagnostischen oder operativen Eingriffen ist soweit möglich eine **ausreichende Bedenkzeit** vor der weiteren Behandlung zu gewährleisten.
- Je weniger eine Maßnahme medizinisch geboten oder je größer ihre Tragweite ist, umso ausführlicher und eindrücklicher sind Patientinnen oder Patienten über erreichbare Ergebnisse und Risiken aufzuklären.

(1) Der Behandelnde ist verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären.

Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie.

Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.

(2) Die Aufklärung muss

1. **mündlich** durch den **Behandelnden** oder durch eine Person erfolgen, die über die zur **Durchführung der Maßnahme notwendige Ausbildung** verfügt; **ergänzend** kann auch auf Unterlagen Bezug genommen werden, die der Patient in Textform erhält,
2. so **rechtzeitig** erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung **wohlüberlegt** treffen kann,
3. für den Patienten **verständlich** sein.

Dem Patienten sind Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen.

Prolog: Heilbehandlung ≠ Forschung



Heilbehandlung: Der *Patient* möchte etwas vom Arzt!



Forschung: Der *Arzt (Forscher)* möchte etwas vom Patienten!



Spezielle Regelungen in den EU-Verordnungen, nationalen Gesetzen und GCP-Leitlinien!

„Einwilligung nach Aufklärung“ (engl: „Informed Consent“) bezeichnet eine

- aus freien Stücken erfolgende, freiwillige Erklärung der Bereitschaft,
- an einer bestimmten klinischen Prüfung/Leistungsstudie teilzunehmen,
- durch einen Prüfungsteilnehmer,
- nachdem dieser über alle Aspekte der klinischen Prüfung/ Leistungsstudie, die für die Entscheidungsfindung bezüglich der Teilnahme relevant sind, aufgeklärt wurde,
- oder im Falle von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Personen eine Genehmigung oder Zustimmung ihres gesetzlichen Vertreters, sie in die klinische Prüfung / Leistungsstudie aufzunehmen.

Wer darf bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln die Studienteilnehmer aufklären?

Die betroffene Person oder, falls diese nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, ihr *gesetzlicher Vertreter* ist durch einen

- *Prüfer, der Arzt* oder, bei einer zahnmedizinischen Prüfung, *Zahnarzt* ist,
- oder durch ein *Mitglied des Prüfungsteams*, das *Arzt* oder, bei einer zahnmedizinischen Prüfung, *Zahnarzt* ist,

im Rahmen des Gesprächs ... aufzuklären.

(Gemäß AMG § 40b Abs. 2)

Wichtig! Anforderungen an Prüfer / ärztliche Mitglieder des Prüfungsteams bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln:

- **Qualifikation** gemäß von der Ethikkommission zustimmend bewerteter Prüfungsteam-Beschreibung
- vorherige (dokumentierte!) **Einweisung** in die klinische Prüfung (z.B. beim Initiation Visit)
- alle erforderlichen **Trainings** sind absolviert
- Information über und Kenntnis der wichtigen **Dokumente** (z.B. Prüfplan, Patienteninformation, Investigator's Brochure etc) – nachweisbar im **Training Log**
- kontinuierliche, nachvollziehbare (dokumentierte!) **Updates** des Training Logs (z.B. bei Prüfplan-Änderungen, neuen Versionen der Patienteninformation, Revisionen der IB)
- im **Delegation Log** legitimiert

Anmerkung: Einige Begrifflichkeiten werden später genauer besprochen!

Das aktuelle „FAQ“ – Papier des Arbeitskreises Medizinischer EKs geht davon aus, daß zumindest Teile der Aufklärung bei

- Nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen
- Minderjährigen
- Klinischen Prüfungen in Notfällen

aufgrund der Formulierungen in der VO (EU) Nr. 536/2014 durch einen ärztlichen Prüfer erfolgen muß!

Konsequenzen in der Praxis bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln:

- Aufklärung/Einwilligung durch **ärztlichen / zahnärztlichen Hauptprüfer**
- Aufklärung/Einwilligung durch **ärztlichen / zahnärztlichen Prüfer**
- Aufklärung/Einwilligung durch ein **ärztliches / zahnärztliches Mitglied des Prüfungsteams**,
aber nur bei Studien mit einwilligungsfähigen Erwachsenen!
- **Cave:** Rechtsgültigkeit der Aufklärung/Einwilligung!

Wer darf bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten bzw. Leistungsstudien mit IVDs die Studienteilnehmer aufklären?

Der Prüfungsteilnehmer oder, falls dieser nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher oder rechtsgeschäftlicher Vertreter ist durch

➤ einen **Prüfer, der Arzt** oder, bei einer zahnmedizinischen klinischen Prüfung oder einer zahnmedizinischen Leistungsstudie der **Zahnarzt** ist,

im Rahmen des Gesprächs ... aufzuklären.

(Gemäß MPDG, § 28 Abs. 2)

**Achtung! Dies ist ein wesentlicher
Unterschied gegenüber dem
Arzneimittelgesetz!**

Bei **klinischen Prüfungen / Leistungsstudien nach Medizinproduktgerecht** dürfen nur aufklären:

- (ärztliche) Hauptprüfer, Prüfer und Leiter der klinischen Prüfung
- Diese müssen von der zuständigen Ethikkommission im Rahmen des Genehmigungsverfahrens **namentlich zustimmend bewertet worden sein!**
- Bei Personalwechsel ist wiederum eine namentliche zustimmende Bewertung des/der Nachfolger(s):in erforderlich!

Grundsätze der Einwilligung nach Aufk Prüfungen / Leistungsstudien:

Infotip „**Schriftliche Patienteninformation**“:
ein vom Sponsor erstelltes und von der zuständigen
Ethikkommission zustimmend bewertetes Dokument
Nur dieses darf verwendet werden!

- Man unterscheidet die Einwilligung in die klinische Prüfung / Leistungsstudie und die Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten.
- Die Aufklärung muß grundsätzlich **sowohl schriftlich als auch mündlich** erfolgen.
- Der Studienteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter muß aufgeklärt werden, daß er **jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne daß ihm ein Nachteil entsteht durch Widerruf seine Teilnahme an der klinischen Prüfung / Leistungsstudie beenden kann.**
- Der Studienteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter muß aufgeklärt werden, daß der **Widerruf der Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten** durch die Gesetze insofern eingeschränkt wird, als daß der Sponsor diese unter bestimmten Bedingungen weiter verarbeiten darf (z.B. vollständiger Abschlußbericht, komplette Zulassungsunterlagen, Sicherheit für den Studienteilnehmer, gesetzliche Archivierungsfristen bestimmter Dokumente).

- Der Prüfungsteilnehmer muß über Zweck und Umfang der Verarbeitung von personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, aufgeklärt werden.
- Hierzu zählen u.a. auch: Benennung der Datenschutzbeauftragten (lokal/Sponsor), Nennung des/der Verantwortlichen (lokal/Sponsor), Erläuterung der Rechtsgrundlage der Datenspeicherung, Hinweis auf Beschwerderecht, Nennung der zuständigen Datenschutz-Aufsichtsbehörde, Hinweis auf Auskunfts-/ Berichtigungs-/ Löschungsrecht, ggf. Datenverarbeitung im Ausland
- Der Prüfungsteilnehmer muß weiterhin darüber aufgeklärt werden, daß seine Gesundheitsdaten (Patientenakte) von Beauftragten des Sponsors und Behörden **eingesehen** werden dürfen.
- Er muss wissen, daß seine Daten in **pseudonymisierter Form** an den **Sponsor**, Behörden, Datenbanken der Behörden, benannte Stellen etc. weitergegeben werden dürfen.

Was versteht man unter „Pseudonymisieren“?

- die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise,
- dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können,
- sofern diese zusätzlichen Informationen gesondert aufbewahrt werden und technischen und organisatorischen Maßnahmen unterliegen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden

„Pseudonymisieren“: Patientenidentifikationsliste (engl.: Subject Identification Log)

XY Studie - Patientenidentifikationsliste					Seite <input type="text"/> <input type="text"/>
Dieses Blatt verbleibt im Zentrum Nr. <input type="text"/> <input type="text"/>					
Rando-Nr.	Screening-Nr.	Geburtsdatum	Initialen	Name und Adresse	

Grundsätze der Einwilligung nach Aufklärung in klinischen Prüfungen / Leistungsstudien (Fts.):

- Der Sponsor kann den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter nach erteilter Einwilligung in die klinische Prüfung, um seine zusätzliche Einwilligung ersuchen, daß seine Daten **außerhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung, jedoch ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken, verwendet werden.**
- Diese Einwilligung kann von dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter jederzeit widerrufen werden.
- Die wissenschaftliche Forschung, für die die Daten außerhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung verwendet werden, wird gemäß dem für den **Datenschutz geltenden Recht** durchgeführt.

- Die **Einwilligung nach Aufklärung** wird nach entsprechender Aufklärung von der Person, die das Gespräch geführt hat, sowie vom Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinem gesetzlichen Vertreter **schriftlich erteilt, datiert und unterzeichnet**.
- Ist der Prüfungsteilnehmer **nicht in der Lage**, seine Einwilligung nach Aufklärung schriftlich zu erteilen, kann die Einwilligung in geeigneter alternativer Weise in Anwesenheit mindestens eines unparteiischen Zeugen erteilt und aufgezeichnet werden. In diesem Fall **unterzeichnet und datiert der Zeuge** das Dokument zur Einwilligung nach Aufklärung.

**„Zeugenregelung“ möglichst vermeiden
bzw. auf „Sonderstudien“ beschränken!!!**

- Der Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter **erhält eine Ausfertigung des Dokuments oder der Aufzeichnung, mit dem die Einwilligung nach Aufklärung erteilt wurde.**
- Die Einwilligung nach Aufklärung ist zu **dokumentieren**.
- Dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter ist eine **angemessene Frist** zu gewähren, um über seine Entscheidung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, nachzudenken.
- Der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter muß die Kontaktdaten von Stellen bei den Bundesoberbehörden erhalten, die ihm gegebenenfalls weitere Informationen erteilen können.

Probandenkontaktstelle

Die Anschrift der Kontaktstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte für die von einer klinischen Prüfung betroffenen Person, ihren gesetzlichen Vertreter oder einen von ihr Bevollmächtigten gemäß §40 Abs. 5 AMG lautet wie folgt:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- Fachgruppe Klinische Prüfungen -

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Telefon: +49-(0)228-207-4318
Fax: +49-(0)228-207-4355
E-Mail: ct@bfarm.de

Bei schriftlichen Anfragen wird um den Betreff "Klinische Prüfungen / Inspektionen" gebeten.

Absehen von der Genehmigungspflicht

Nachträgliche Änderungen

SAEs

Beendigung und Abbruch

Entscheidung über Genehmigungspflicht

Kontaktstelle

Kontaktstelle

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bietet gemäß Artikel 62 Absatz 4 Buchstabe g der Verordnung 2017/745 in Verbindung mit § 70 Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetzes (MPDG) eine Kontaktstelle für Teilnehmerinnen / Teilnehmer einer klinischen Prüfung oder deren gesetzliche Vertreter an.

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Klinische Prüfung mit Medizinprodukten
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Telefon: +49-(0)228-207-3975
E-Mail: MPKP-Kontaktstelle@bfarm.de

Bitte geben Sie als Betreff im Brief oder in der E-Mail "MPKP-Kontaktstelle" an.

Kontakt

Paul-Ehrlich-Institut
Referat Klinische Prüfungen
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
D-63225 Langen

Telefon: +49 6103 77 1810
E-Mail: klinpruefung@pei.de

Bitte geben Sie bei Anfragen per Brief oder E-Mail den Betreff "Klinische Prüfungen" an.

Übermittlung Ergebnisberichte nach § 42b AMG
Elektronische Einreichung
Vota zu klinischen Prüfungen
Gebühren
Stabilitätsplan
Zulassung Human
Zulassung Veterinär
Genehmigungen
Chargenprüfung Human
Chargenprüfung Veterinär
Inspektionen
Referenzmaterial



- Die Informationen, die dem Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinem gesetzlichen Vertreter zur Verfügung gestellt werden, um die Einwilligung nach Aufklärung zu erlangen, müssen den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter in die Lage versetzen zu verstehen,
 - worin das **Wesen**, die **Ziele**, der **Nutzen**, die **Folgen**, die **Risiken** und die **Nachteile** der klinischen Prüfung bestehen;
 - welche **Rechte und Garantien** dem Prüfungsteilnehmer zu seinem Schutz zustehen, **insbesondere sein Recht, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder diese Teilnahme jederzeit zu beenden, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht und ohne dass er dies in irgendeiner Weise begründen müsste**;
 - unter welchen **Bedingungen** die klinische Prüfung durchgeführt wird; dies schließt die erwartete **Dauer der Teilnahme** des Prüfungsteilnehmer an der klinischen Prüfung ein, und...

- ...welche **alternativen Behandlungsmöglichkeiten** bestehen, einschließlich der **Nachsorgemaßnahmen**, wenn die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung abgebrochen wird
- Die Informationen müssen umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und für **Laien verständlich** sein.
- Während des Aufklärungsgesprächs wird **sichergestellt**, dass der Prüfungsteilnehmer die **Informationen verstanden hat**.
- Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln muß die **EU-Prüfungsnummer („EU-Trial Number“)**, bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten die „**EUDAMED-Nummer**“ sowie Details zur **Veröffentlichung** (Verfügbarkeit, Datenbanken) der Studienergebnisse mitgeteilt werden.
- Die **Probandenversicherung** des Sponsors sowie die Kontaktdaten des Versicherers müssen mitgeteilt werden.

- Verschuldensunabhängige Versicherung der Studienteilnehmer
- Gesetzliche Pflichtversicherung des Sponsors
- versichert sind Gesundheitsschädigungen als Folge der Prüfpräparate/-produkte oder studienbezogenen Maßnahmen (Regelhaft aber nur Vermögensschäden!)
- Patient muß über das Vorliegen und die Obliegenheiten im Rahmen des Versicherungsvertrags informiert werden (bei der Aufklärung)
- muß die Versicherungsbedingungen (zumindest in Auszügen) erhalten
- unverzügliche Anzeigepflicht bei Eintritt des Versicherungsfalles
- **Achtung!** Bestimmte klinische Prüfungen im Arzneimittelrecht bzw. Medizinproduktrecht sind von der Versicherungspflicht befreit!

Zusammenfassung: Das Aufklärungsgespräch bei klinischen Prüfungen / Leistungsstudien

- ruhiges, störungsfreies Setting
- kein Zeitdruck, keine Hektik
- alle wesentlichen Informationen transportieren, eng an der schriftlichen Patienteninformation orientieren
- patientenverständliche Sprache, kein Fachchinesisch
- alle Fragen des Patienten behandeln, auf Bedenken, Sorgen und Befürchtungen eingehen
- Sensibilität und Empathie bei emotionalen Ausnahmesituationen des Patienten / Begleitung durch „drängende“ Angehörige: Bedenkzeit aktiv vorschlagen

Besonderheiten bei klinischen Prüfungen / Leistungsstudien mit Minderjährigen:

- Es gelten die im Vorangegangenen genannten Grundsätze, sowie zusätzlich die nachfolgenden:
- Der „gesetzliche Vertreter“ muß schriftlich und mündlich aufgeklärt werden und einwilligen. Das sind in Deutschland **beide Sorgeberechtigten** (sofern kein alleiniges Sorgerecht besteht).
- **Erinnerung:** Nur ein (ärztlicher) Hauptprüfer / Prüfer darf aufklären! Dieser **muß** im Umgang mit Minderjährigen erfahren oder entsprechend ausgebildet sein.
- Der Minderjährige muss ebenfalls die Informationen über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile **in einer seinem Alter und seiner geistigen Reife entsprechenden Weise erhalten.**
- Der Minderjährige wird **seinem Alter und seiner geistigen Reife entsprechend** in den Prozess der Einwilligung nach Aufklärung einbezogen.

Besonderheiten bei klinischen Prüfungen / Leistungsstudien mit Minderjährigen (Fts.):

- Eine klinische Prüfung darf bei einem Minderjährigen, der in der Lage ist, das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, nur durchgeführt werden, wenn auch seine **schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zusätzlich** zu der schriftlichen Einwilligung, die sein gesetzlicher Vertreter nach Aufklärung erteilt hat, vorliegt.
- Erklärt ein Minderjähriger, der nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, **nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen**, oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, **so gilt dies als ausdrücklicher Wunsch** im Sinne des Gesetzes und **ist vom Prüfer zu beachten!**
- Hat der Minderjährige während der klinischen Prüfung die rechtliche Fähigkeit zur Einwilligung nach Aufklärung erreicht, so **muss seine ausdrückliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt werden**, bevor dieser Prüfungsteilnehmer die Teilnahme an der klinischen Prüfung weiterführen kann.

Besonderheiten bei klinischen Prüfungen / Leistungsstudien mit nichteinwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern:

- Es gelten die im Vorangegangenen genannten Grundsätze, sowie zusätzlich die nachfolgenden:
- Es wurde eine Einwilligung nach Aufklärung des **gesetzlichen Vertreters** eingeholt.
- **Erinnerung:** Nur ein (ärztlicher) Hauptprüfer / Prüfer darf aufklären!
- Der nichteinwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer wird **so weit wie möglich in den Einwilligungsprozeß einbezogen** und erhält ebenfalls **Informationen in einer Form, die seiner Fähigkeit, diese zu begreifen, angemessen ist.**
- Erklärt eine Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, **nicht** an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, oder bringt sie dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, **so gilt dies als ausdrücklicher Wunsch** im Sinne des Gesetzes und ist vom Prüfer zu beachten!

Besonderheiten bei der Aufklärung im Rahmen klinischer Prüfungen / Leistungsstudien in Notfällen:

- Abweichend von den bisher genannten Grundsätzen kann die Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung erst eingeholt werden und können die entsprechenden Informationen über die klinische Prüfung zur Verfügung gestellt werden, **nachdem die Entscheidung getroffen wurde, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung einzubeziehen.**
- **Voraussetzung:** Aufgrund der **Dringlichkeit der Situation**, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder einem anderen plötzlichen schwerwiegend beeinträchtigten Gesundheitszustand ergibt, ist der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage, **im Voraus** eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen und Informationen über die klinische Prüfung zu erhalten.
- Es ist weiterhin auch nicht **nicht möglich**, innerhalb der für die Behandlung zur Verfügung stehenden Zeit im Vorfeld dem **gesetzlichen Vertreter** alle Informationen bereitzustellen und eine vorherige Einwilligung nach Aufklärung von diesem einzuholen

Besonderheiten bei der Aufklärung im Rahmen klinischer Prüfungen / Leistungsstudien in Notfällen (Fts.):

- Der **Prüfer** muß bescheinigen, daß der Prüfungsteilnehmer nach seiner Kenntnis zuvor keine Einwände gegen die Teilnahme an der klinischen Prüfung geäußert hat!
- Nach Einschluß des Notfall-Patienten in die klinische Prüfung muß der **Prüfer unverzüglich** eine Einwilligung nach Aufklärung einholen, und zwar:
 - bei (vorher) nicht einwilligungsfähigen Personen bzw. Minderjährigen beim **gesetzlichen Vertreter**,
 - für andere Prüfungsteilnehmer beim **Prüfungsteilnehmer oder** bei seinem **gesetzlichen Vertreter**, je nachdem, welche Einwilligung zuerst eingeholt werden kann. Wurde die Einwilligung nach Aufklärung beim gesetzlichen Vertreter eingeholt, so wird diese beim Prüfungsteilnehmers eingeholt, sobald dieser einwilligungsfähig ist
- **Erinnerung:** Nur ein (ärztlicher) Hauptprüfer / Prüfer darf aufklären!
- Erteilt der Prüfungsteilnehmer oder gegebenenfalls sein gesetzlicher Vertreter seine Einwilligung **nicht**, wird er davon in Kenntnis gesetzt, dass er das Recht hat, **der Nutzung von Daten**, die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnen wurden, **zu widersprechen**.

Zusammenfassung und Anleitung: Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung

- Aufklärung gemäß gesetzlicher Bestimmungen in Deutschland sowie den GCP-Leitlinien
- Durchführung:
 - **Arzneimittelrecht:** (ärztliche) Hauptprüfer/Prüfer; Ärztliche Mitglieder der Prüfgruppe nur bei einwilligungsfähigen Erwachsenen!
 - **Medizinproduktgerecht:** (ärztliche) Hauptprüfer/Prüfer, die von der Ethikkommission (EK) namentlich zustimmend bewertet worden sind
- Jeweils **aktuelle, von der EK zustimmend bewertete Patienteninformation / Einwilligungserklärung** verwenden. Bei Amendment oder neuen Erkenntnissen, insbesondere für die Patientensicherheit, wird u.U. Überarbeitung und erneute zustimmende Bewertung durch EK erforderlich!
- Achtung, bei neuer Version ist in der Regel eine **erneute Information / Einwilligung der Teilnehmer** während der Studie erforderlich! Mit Sponsor klären!

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

Bei neuer Version der Patienteninformation/-einwilligung beachten:

- Ist die Version von der **Ethikkommission zustimmend bewertet** (ggf. Kopie Votum für ISF vorliegend)?
- *Ab wann* ist diese anzuwenden?
- *Was* hat sich geändert (annotierte Version vorhanden, Erläuterung)?
- Müssen *bereits eingeschlossene Patienten* „nachaufgeklärt“ werden und erneut einwilligen?
- Wenn ja, *welche Patienten* (unter Therapie, im Follow-up, bereits abgeschlossen) und in *welchem Zeitrahmen* (z.B. bei der nächsten Visite, vorab telefonisch, vorzeitig einbestellen etc.)?

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung

- Korrekter Zeitpunkt!: **Vor** Aufnahme in die Studie (d.h. **vor jeglicher** studienspezifischer Maßnahme).
- **Schriftliche und mündliche** Aufklärung!
- Sowohl ausführliche **schriftliche Information** als auch **Information im Aufklärungsgespräch** über **alle relevanten Gesichtspunkte der Studie**: Risiken, Nachteile Rechte und Verpflichtungen des Patienten, alternative Therapien, Abbruchkriterien, Dauer etc.; auch zur Freiwilligkeit, zu Versicherung und Datenschutz (**ergänzend siehe auch ICH E6 bzw. ISO 14155**)!
- Hervorheben: Das Recht, **jederzeit abbrechen** zu können!
- Wichtig! **Dokumentation** in Patientenakte: Vermerk (z.B.:...Patient wurde über Studie XY aufgeklärt, alle Fragen wurden beantwortet, hat die Aufklärung verstanden, hat keine weiteren Fragen und hat eingewilligt) des Aufklärenden mit Datum und Unterschrift; Ggf. **Scan** der Einwilligungserklärung erwägen.

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

- Dokumentieren, daß man sich überzeugt hat, daß der Patient die **Aufklärung verstanden hat**.
- **Allgemeinverständliche Sprache** in der schriftlichen Patienteninformation und im Aufklärungsgespräch (kein Fachchinesisch)!
- Bedeutung der **Sprach- und Lesefertigkeit** von ausländischen Patienten bzw. Patienten mit ausländischer Muttersprache / Migrationshintergrund beachten!
- Cave: **Analphabeten**!
- Cave: vom Prüfer **abhängige** Personen!
- **Genügend Zeit** zur Entscheidung sowie Gelegenheit zu Fragen für den Prüfungsteilnehmer. Ggf. „Bedenkzeit“ durch entsprechende Dokumentation nachvollziehbar darstellen!
- **Kein Zwang / keine Beeinflussung!**

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

- Kein **Verzicht auf gesetzlich festgelegte Rechte** möglich (z.B. Entbindung von der Haftung, Verzicht auf Information)!
- Einwilligungserklärung muss in der Regel **eigenhändig** vom Prüfungsteilnehmer **und** vom **aufklärenden Arzt** **unterschrieben** und **datiert** werden
(Ausnahmen: „Zeugenregelung“, besonderes Vorgehen bei Minderjährigen, Nichteinwilligungsfähigen und in Notfallsituationen!)
- **Reihenfolge beachten:** 1. Patient , 2. Prüfer
- **Cave** eigene/handschriftliche Ergänzungen, Streichungen, Kommentare etc. der Patienteninformation dort, wo es **nicht vorgesehen** ist!
- Patient erhält **Kopie** oder **2. Ausfertigung** (mit Versicherungsbedingungen), **Original** verbleibt beim Prüfer

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

- Aufbewahrung des **Originals(!)** im Prüferordner (Investigator Site File, ISF) gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Fristen (Arzneimittelrecht: 25 Jahre; Medizinproduktgerecht 10 bzw. 15 Jahre [Implantate])
- Falls Patient nicht einwilligt, daß der **Hausarzt** informiert wird, muß dies beachtet werden (Konsequenz?)!
- An die Ausgabe des **Patientenausweises** denken!
- Anweisungen für **Notfallsituationen** erteilt?
- Patient darauf hinweisen, was er bei ggf. notwendigen **weiteren medizinischen Behandlungen** zu beachten hat (Information an Prüfer, Information an behandelnden Arzt)

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

- **Sonderregeln** bei Studien in Notfallsituationen und an nicht-einwilligungsfähigen Studienteilnehmern beachten! **Eng am Prüfplan orientieren!**
- Bei **pädiatrischen Studien**: Information (schriftlich und mündlich!) und schriftliche Einwilligung beider Sorgeberechtigter sowie ggf. des Minderjährigen erforderlich; Wille des Minderjährigen ist zu beachten!
- Evtl. zusätzliche Aufklärung für „**Begleitforschung**“ (z.B. optionale Sammlung von Biomaterialien)
- **Aufpassen! Verstöße gegen die gesetzlichen Regeln bei der Aufklärung von Prüfungsteilnehmern (bzw. den gesetzlichen Vertretern) sind bei Vorsatz i.d.R. strafbewehrt und haben insbesondere bei Arzthaftungsprozessen erhebliche Konsequenzen!**

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung

Briefkopf der Prüfstelle

Prüfstelle: [Angaben zur jeweiligen Prüfstelle mit Adresse und Telefonnummer]
Hauptprüfer oder einziger Prüfer:

EU trial number: [Diese gehört wie die Angabe der Version der Patienten-Information
auch in die fortlaufende Fußzeile]

Name und Anschrift des Sponsors:

Name und Anschrift des Vertreters des Sponsors in der EU:

Titel der Studie

deutsch, inklusive Prüfplancode

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen.

Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt.

Alternative nach Wirksamwerden der EU-Verordnung 536/14: Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen nationalen Behörde unter Einbeziehung der nationalen zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Diese klinische Prüfung wird in..... [Ort der Durchführung] / an mehreren Orten durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr Personen daran teilnehmen. Die Studie wird durch den oben genannten Sponsor veranlasst und finanziert.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Briefkopf der Prüfstelle

Prüfstelle: [Angaben zur jeweiligen Prüfstelle mit Adresse und Telefonnummer]
Hauptprüfer oder einziger Prüfer:

EU trial number: [Diese gehört wie die Angabe der Version der Patienten-Information
auch in die fortlaufende Fußzeile]

Name und Anschrift des Sponsors:

Name und Anschrift des Vertreters des Sponsors in der EU:

Titel der Studie

deutsch, inklusive Prüfplancode

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Arztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation mit seinen beiden Teilen (Teil I: Informationen zu gesundheitlichen Aspekten; Teil II: Informationen zur Verwendung der Daten und Biomaterialien) gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.



Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung

Datenschutzrechtliche Einwilligung:

I. Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung **personenbezogene Daten**, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung meiner personenbezogenen Daten setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus; ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich willige ein, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern gemäß den Angaben in der Informationsschrift Teil II 1. aufgezeichnet, verwendet und weitergegeben werden. Die dort genannten gesetzlichen Einschränkungen meiner Rechte sind mir bewusst.

2. [Sofern zutreffend; sofern eine Übermittlung von Daten in entsprechende Länder nicht zwingend ist, ist eine ausdrückliche Ankreuzoption vorzusehen.] Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass meine Daten auch in Drittländer und an Empfänger weitergegeben werden, für die kein Angemessenheitsbeschluss der Europäischen Kommission und auch keine anderen, gleichwertigen Datenschutzgarantien vorliegen.

[Falls zutreffend:] Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich ohne meine Einwilligung in die Weitergabe meiner Daten in diese Länder nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen kann.

Ich willige ausdrücklich in eine Weitergabe meiner Daten in Länder außerhalb der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraumes ein, in denen ein Schutz meiner Daten nicht in vergleichbarer Weise garantiert werden kann. Der erheblichen persönlichen Nachteile, die eine solche Datenübermittlung mit sich bringen kann, bin ich mir bewusst.

3. [Falls zutreffend] Ich willige ein, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird.

4. [sofern zwingend erforderlich; siehe Teil II. 1. Buchst. a)]

Ich willige ein, dass Gesundheitsdaten von mitbehandelnden Ärzten / von folgenden Ärzten

.....
Name(n)

erhoben werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht.

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

Einwilligungserklärung

Ergänzungen durch die aufklärende Person:

Folgende wesentliche Gesichtspunkte oder Fragen sind in dem mündlichen Aufklärungsgespräch genauer besprochen worden. Ich habe mich dabei davon überzeugt, dass der Patient alle für ihn wichtigen Fragen stellen konnte und die Aufklärung für ihn verständlich war.

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): **Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung**

Ich willige freiwillig ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen.

Zugleich willige ich in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten und Biomaterialien wie beschrieben [sofern zutreffend] und von mir angegeben ein.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die Versicherungsunterlagen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt in der Prüfstelle.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Ort/Datum Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des aufklärenden Arztes der Prüfstelle in Druckbuchstaben

.....
Ort/Datum Unterschrift des aufklärenden **Arztes der Prüfstelle**

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung

Briefkopf der Prüfstelle

Prüfstelle: (Angaben zur jeweiligen Prüfstelle mit Adresse und Telefonnummer)

Prüfer:

EUDAMED-Nr.: (Diese gehört wie die Angabe der Version der Patienten-Information auch in die fortlaufende Fußzeile)

Unionsweit einmalige Kennnummer für die klinische Prüfung:

BfArM-Kennnummer: (bei sonstigen klinischen Prüfungen)

Name und Anschrift des Sponsors:

Name und Anschrift des Vertreters des Sponsors in der EU:

Titel der Studie

deutsch, inklusive Prüfplancode

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,
wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend
beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit,
und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten zu gewinnen oder zu
erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber in der europäischen
Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745 über
Medizinprodukte) vor, dass neue Medizinprodukte klinisch geprüft werden
müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, hat- wie es das
Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission eine zustimmende
Stellungnahme erhalten und wurde

von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt. (im Falle von § 31 Abs. 2 Nr. 1
MPDG);

der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt. (im Falle von § 53 Nr. 1 UWG § 47 Abs.
2 Nr. 2 MPDG)

Inhaltsverzeichnis

Teil I: Informationen zum Ablauf der klinischen Prüfung und zu gesundheitlichen Aspekten 6

I. 1. Warum und mit welchem Prüfprodukt wird diese Prüfung durchgeführt?.....	6
I. 2. Erhalte ich das Prüfprodukt auf jeden Fall?.....	6
I. 3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?.....	7
I. 4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?	8
I. 5. Welche gesundheitlichen Risiken und Belastungen sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?	8
I. 6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?.....	9
I. 7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?.....	10
I. 8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?.....	11
I. 9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?	11
I. 10. Werden mir neue Erkenntnisse zu der klinischen Prüfung mitgeteilt?.....	13
I. 11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?	13
I. 12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?	13

Teil II: Informationen zum Datenschutz 15

II. 1. Was geschieht mit den über mich erhobenen Daten?.....	15
a) Allgemeine Informationen	15
b) Rechtsgrundlage	16
c) Verantwortlichkeit	16
d) Zweck	16
e) Weitergabe/Empfänger	17
f) Ihre Rechte	19
g) Dauer der Speicherung der Daten:	21
h) Veröffentlichung	22
II. 2. Was geschieht mit meinen Biomaterialien [falls zutreffend].....	22
a) Verwendung Ihrer Biomaterialien	23
b) Lagerung	23
c) Weitergabe/Empfänger	24
d) Umgang mit dem Biomaterial bei Widerruf/vorzeitiger Beendigung der Teilnahme	24

Einwilligungserklärung 25

Zusammenfassung und Anleitung (Fts.): Praktisches Vorgehen beim Einholen der Einwilligungserklärung

<p>Einwilligungserklärung</p> <p>Prüfstelle:</p> <p>Prüfarzt:</p> <p>EUDAMED-Nr.</p> <p>Titel der Studie deutsch, inklusive Prüfplancode</p> <p>Einwilligungserklärung</p> <p>..... Name des Patienten in Druckbuchstaben</p> <p>..... geb. am</p> <p>Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt</p> <p>..... Name der Ärztin/des Arztes</p> <p>ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation mit seinen beiden Teilen (Teil I: Informationen zu gesundheitlichen Aspekten; Teil II: Informationen zur Verwendung der Daten und Biomaterialien) gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.</p> <p>Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.</p> <p>Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.</p>		<p>Ich willige freiwillig ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen.</p> <p>Zugleich willige ich in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten und Biomaterialien wie beschrieben (sofern zutreffend) und von mir angegeben ein.</p> <p>Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die Versicherungsunterlagen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.</p> <p>..... Name des Patienten in Druckbuchstaben</p> <p>..... Ort/Datum Unterschrift des Patienten</p> <p>..... Name des Prüfarztes/der Prüfärzlin in Druckbuchstaben</p> <p>..... Ort/Datum Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes/der Prüfärzlin</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



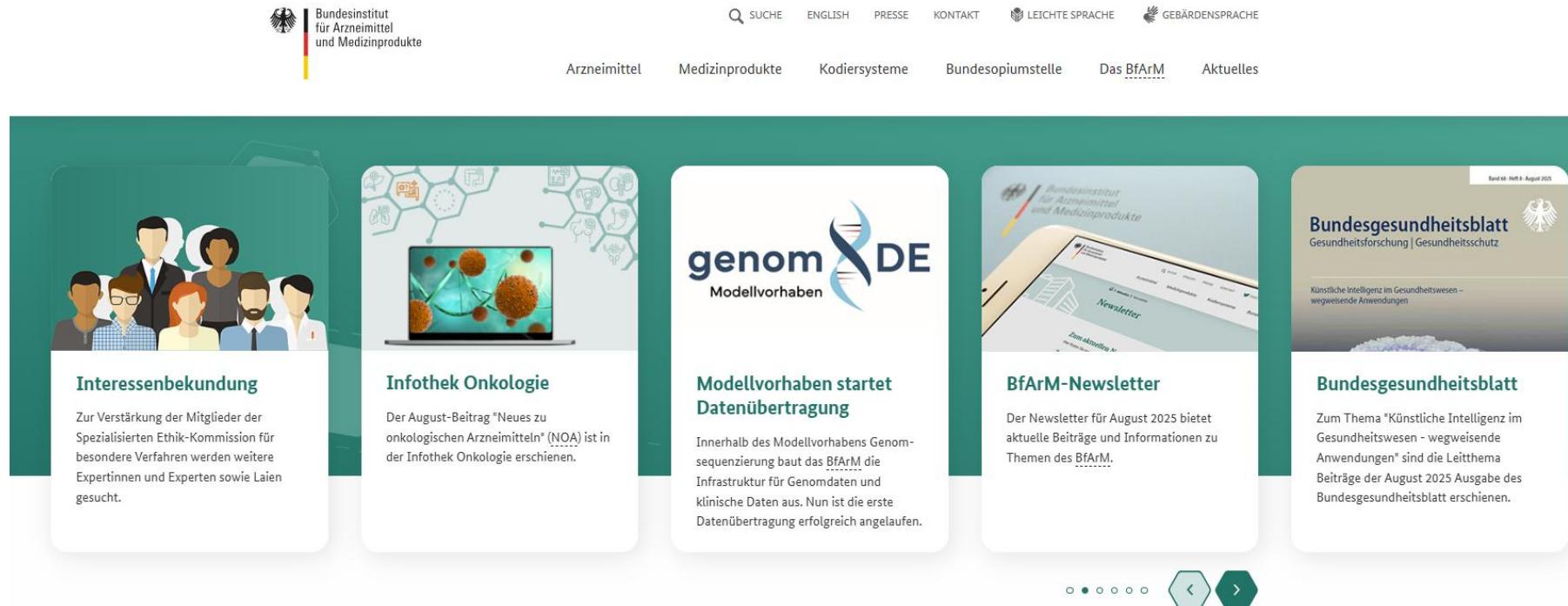
2. Durchführung: **Regulatorische Voraussetzungen**



Mit einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie darf erst **begonnen** werden,

- ***wenn eine Genehmigung durch (bzw. Anzeige an) die zuständige Bundesoberbehörde***
- ***nach erfolgter zustimmender Stellungnahme durch die zuständige Ethikkommission vorliegt.***

- Bundesoberbehörden sind das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)** und das **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**.
- Der „**Beginn**“ einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie ist folgendermaßen definiert:
 - **Arzneimittel:**
die erste Handlung zur Rekrutierung eines Patienten für eine spezifische klinische Prüfung (es sei denn, der Prüfplan definiert einen anderen Zeitpunkt)
 - **Medizinprodukte / IVDs:**
die rechtsgültige Einwilligung des ersten Patienten



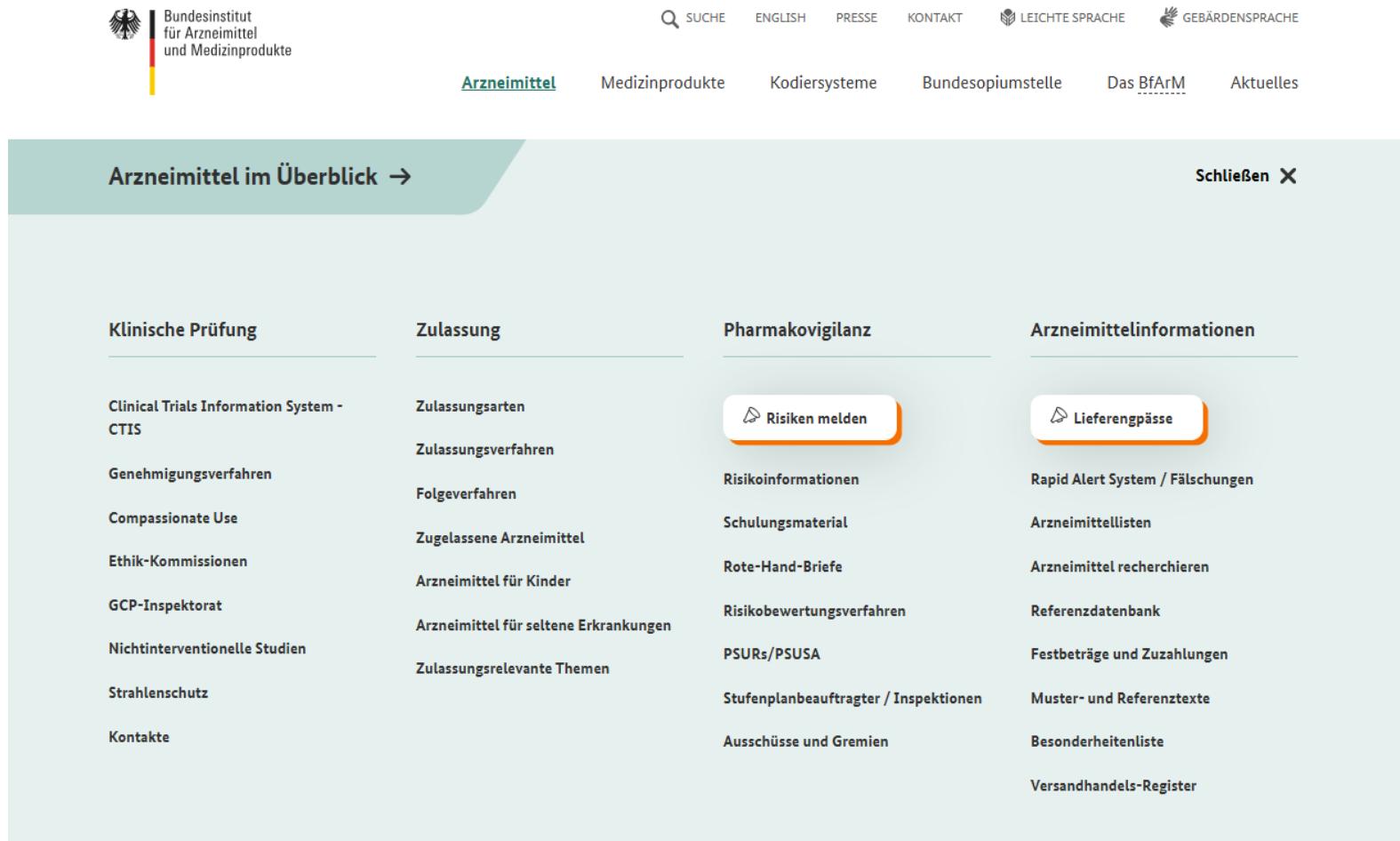
The screenshot shows the homepage of the Bfarm.de website. At the top, there is a navigation bar with the Bfarm logo, a search icon, links for 'SUCHE', 'ENGLISH', 'PRESSE', 'KONTAKT', 'LEICHE SPRACHE', and 'GEBÄRDENSPRACHE'. Below the navigation bar, there are five cards arranged in a grid, each representing a different news item or service:

- Interessenbekundung**: A card featuring a group of diverse people and text about the August issue of the Ethik-Kommission.
- Infothek Onkologie**: A card featuring a laptop displaying a 3D model of a cell and text about the August issue of the Infothek Onkologie.
- genom-DE Modellvorhaben**: A card featuring the logo for the 'genom-DE Modellvorhaben' and text about the start of data transfer.
- BfArM-Newsletter**: A card featuring a screenshot of the newsletter interface and text about the August issue.
- Bundesgesundheitsblatt**: A card featuring the cover of the August 2025 issue of the 'Bundesgesundheitsblatt' with the title 'Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen - wegweisende Anwendungen'.

At the bottom of the grid, there is a set of navigation arrows (left, right, and a central dot) and a small green hexagonal icon.

Unsere Services für Sie





Arzneimittel im Überblick →

Klinische Prüfung

- Clinical Trials Information System - CTIS
- Genehmigungsverfahren
- Compassionate Use
- Ethik-Kommissionen
- GCP-Inspektorat
- Nichtinterventionelle Studien
- Strahlenschutz
- Kontakte

Zulassung

- Zulassungsarten
- Zulassungsverfahren
- Folgeverfahren
- Zugelassene Arzneimittel
- Arzneimittel für Kinder
- Arzneimittel für seltene Erkrankungen
- Zulassungsrelevante Themen

Pharmakovigilanz

- Risiken melden
- Risikoinformationen
- Schulungsmaterial
- Rote-Hand-Briefe
- Risikobewertungsverfahren
- PSURs/PSUSA
- Stufenplanbeauftragter / Inspektionen
- Ausschüsse und Gremien

Arzneimittelinformationen

- Lieferengpässe
- Rapid Alert System / Fälschungen
- Arzneimittellisten
- Arzneimittel recherchieren
- Referenzdatenbank
- Festbeträge und Zuzahlungen
- Muster- und Referenztexte
- Besonderheitenliste
- Versandhandels-Register

Schließen X



Home > Arzneimittel > Klinische Prüfung

Fachgruppe Klinische Prüfung

Klinische Prüfungen sind für die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln ein unverzichtbarer Bestandteil. Sie sind dazu bestimmt, die Wirksamkeit von neuen Arzneimitteln nachzuweisen und deren Sicherheit bzw. Verträglichkeit festzustellen. Die klinischen Prüfungen finden statt, bevor das Arzneimittel auf den Markt kommt. Sie müssen seit 2004 in Deutschland durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde (je nach Arzneimittel BfArM oder PEI) genehmigt werden. Diese Genehmigung ist vor der Durchführung zusätzlich zur positiven Bewertung durch die zuständige Ethikkommission erforderlich.

Aber auch nach der Zulassung eines Arzneimittels liefern klinische Prüfungen wichtige Erkenntnisse über Langzeiteffekte der Behandlung oder Daten über Anwendungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsbedingungen.

Aufgaben der Fachgruppe Klinische Prüfung

- Genehmigungsverfahren Klinischer Prüfungen von Arzneimitteln im Rahmen der Zuständigkeit des BfArM als zuständige Bundesoberbehörde nach der [EU-Verordnung 536/2014](#)
- Genehmigung wesentlicher Änderungen von klinischen Prüfungen
- Pharmakovigilanz im Rahmen klinischer Prüfungen
- Mitarbeit in Gremien der europäischen Kommission, z. B. zur [EU-Verordnung 536/2014](#) und die ergänzenden Leitlinien
- Bestätigung von Härtefallprogrammen nach [AMHV](#)

Wir bitten um Beachtung, dass gemäß [§ 77 Abs. 2 AMG](#) für Seren, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile, das [Paul-Ehrlich-Institut \(PEI\)](#) in Langen zuständig ist. Für alle anderen Arzneimittel ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn zuständig.



Medizinprodukte im Überblick →

Schließen 

Regulatorischer Rahmen

Basisinformationen

Gesetze und Verordnungen

Behörden und Ethik-Kommissionen

Europa und EUDAMED

Aufgaben des BfArM

Klinische Prüfungen und Leistungsstudien

Risikobewertung

Abgrenzung/Klassifizierung

Sonderzulassungen

DiGA und DiPA

DMIDS

Weitere Aufgaben

FAQ/Ansprechpersonen

Meldungen und Maßnahmen

 Vorkommnis melden

 SAEs und DDs melden

 Rückruf melden

Anzeige Unterbrechungen oder Beendigungen von MP-Lieferungen

Übersicht Meldewege

Maßnahmen von Herstellern

 DMIDS

 DiGA und DiPA



Home > ... > Aufgaben des BfArM > Klinische Prüfungen und Leistungsstudien

Aufgaben

[Aufgaben](#)

[Ansprechpersonen](#)

[FAQ](#)

[Beratungsverfahren](#)

[Gesetze und
Verordnungen](#)

[Pilotprojekt COMBINE 1](#)

[Klinische Prüfungen
gemäß MDR / MPDG](#)

[Leistungsstudien gemäß
IVDR / MPDG](#)

[Verfahren zu
anzeigepflichtigen
Strahlenanwendungen](#)

[Empfehlungen für Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten in Deutschland während der
COVID-19 Pandemie](#)

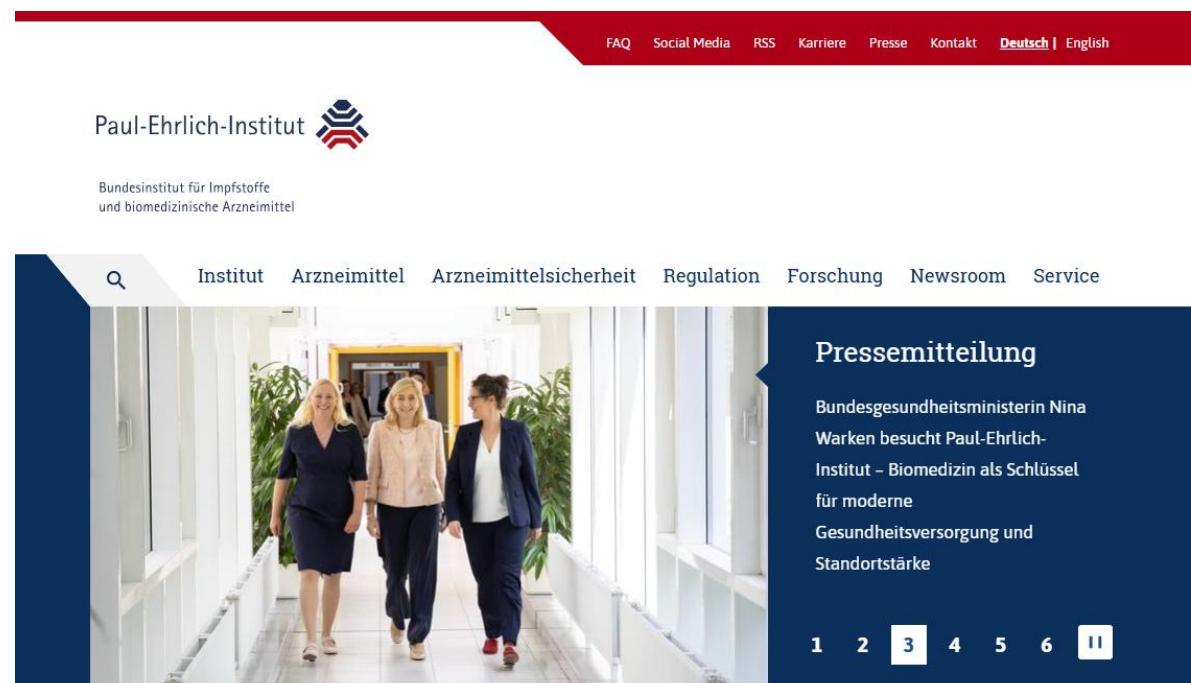


Ansprechpersonen

Kontaktdaten aus dem Bereich Medizinprodukte finden
Sie hier.

[→ Zu den Ansprechpersonen](#)





FAQ Social Media RSS Karriere Presse Kontakt **Deutsch** | English

Paul-Ehrlich-Institut 

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Institut Arzneimittel Arzneimittelsicherheit Regulation Forschung Newsroom Service

Q

1 2 3 4 5 6 

Pressemitteilung

Bundesgesundheitsministerin Nina Warken besucht Paul-Ehrlich-Institut – Biomedizin als Schlüssel für moderne Gesundheitsversorgung und Standortstärke

Top-Themen



The screenshot shows the homepage of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) website. At the top, there is a red navigation bar with links for FAQ, Social Media, RSS, Karriere, Presse, Kontakt, Deutsch, and English. Below the navigation bar is the PEI logo and the text 'Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel'. The main menu includes links for Institut, Arzneimittel, Arzneimittelsicherheit, Regulation, Forschung, Newsroom, and Service. The 'Regulation' link is highlighted. A sub-menu for 'Regulation' is open, showing a list of topics: Medizinforschungsgesetz, Beratung, Klinische Prüfungen (which is highlighted in blue), Nichtinterventionelle Studien, Arzneimittel-Härtefallprogramme, Bearbeitungsstatistik, CTR und CTIS, Einreichung klinischer Prüfungen, Genehmigung klinischer Prüfungen mit genetisch veränderten Organismen (GVO), Kontaktstelle für Betroffene von klinischen Prüfungen, Leistungsstudien mit therapiebegleitenden In-vitro-Diagnostika (CDx), Nicht-kommerzielle Klinische Prüfungen, Register, and Strahlenschutzrechtliche Anzeige- und Genehmigungsverfahren. The main content area features a section titled 'Klinische Prüfungen' with text about the purpose and phases of clinical trials, the regulation of clinical trials, and the results of clinical trials. It also mentions the GCP (Good Clinical Practice) guidelines.

Paul-Ehrlich-Institut 

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Institut Arzneimittel Arzneimittelsicherheit Regulation Forschung Newsroom Service

Regulation

Klinische Prüfungen

Klinische Prüfungen haben das Ziel, die Wirksamkeit eines Arzneimittelkandidaten nachzuweisen und seine Sicherheit und Verträglichkeit festzustellen. Klinische Prüfungen der Phasen 1, 2 und 3 werden durchgeführt, bevor ein Arzneimittel zugelassen wird und auf den Markt kommen darf. Klinische Prüfungen der Phase 4 werden bei Bedarf nach der Zulassung durchgeführt.

Die Durchführung klinischer Prüfungen ist streng reguliert. Die ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen klinischer Prüfungen stellen sicher, dass die Rechte und die Sicherheit der Studienteilnehmenden geschützt werden. Die Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Durchführung klinischer Prüfungen nach Guter Klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP) gewährleisten, dass die ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen eingehalten werden und die Ergebnisse der klinischen Prüfungen verlässlich sind.

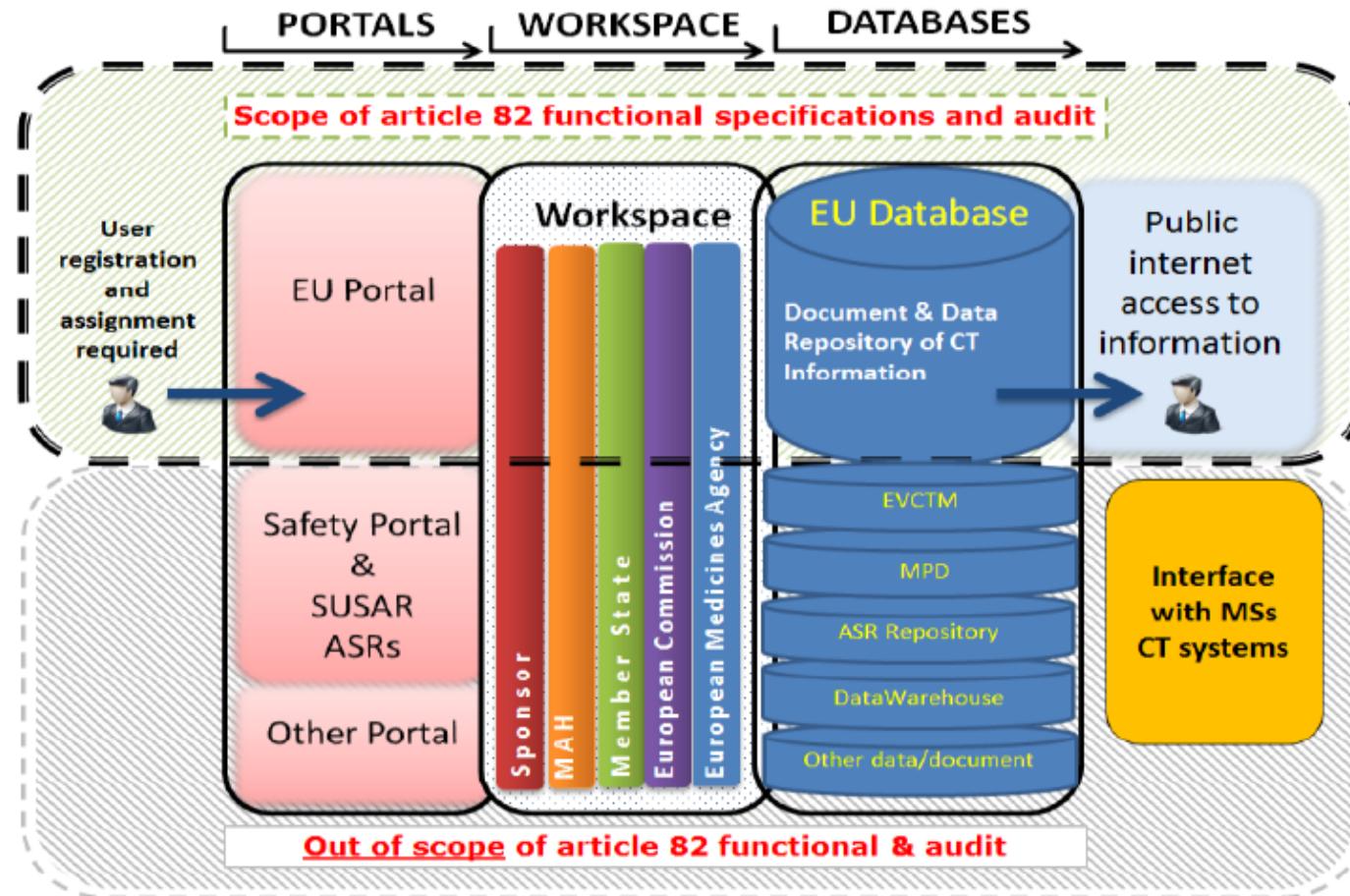
Jede klinische Prüfung eines Impfstoffs oder biomedizinischen Arzneimittels, die in

NAVIGATION

- Medizinforschungsgesetz
- Beratung
- Klinische Prüfungen**
- Nichtinterventionelle Studien
- Arzneimittel-Härtefallprogramme
- Bearbeitungsstatistik
- CTR und CTIS
- Einreichung klinischer Prüfungen
- Genehmigung klinischer Prüfungen mit genetisch veränderten Organismen (GVO)
- Kontaktstelle für Betroffene von klinischen Prüfungen
- Leistungsstudien mit therapiebegleitenden In-vitro-Diagnostika (CDx)
- Nicht-kommerzielle Klinische Prüfungen
- Register
- Strahlenschutzrechtliche Anzeige- und Genehmigungsverfahren

- Das Genehmigungsverfahren obliegt dem Sponsor
- Es wird über Portale durchgeführt:
 - Clinical Trials Information System, CTIS (Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln)
 - DMIDS-Portal (Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten und Leistungsstudien mit IVDs)
 - In Vorbereitung für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten und Leistungsstudien mit IVDs: EUDAMED-Portal

EU-Portal: Clinical Trials Information System, CTIS



DMIDS-Portal: Deutsches Medizinprodukte-Informations- und Datenbanksystem



Informationen zum Datenbanksystem erhalten Sie auf der Seite → [Aufgaben - DMIDS](#).

DMIDS

Zugang für Anzeigepflichtige, Antragsteller, zuständige Behörden und Benannte Stellen.

Zugang beantragen

Anzeigepflichtige/Sponsoren können hier einen

Home > Live, work, travel in the EU > Public Health >

Medical Devices - EUDAMED

All topics Overview Actors registration

Overview

EUDAMED is the IT system developed by the European Commission to implement Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnosis medical devices.

The new Regulations contain important improvements including a much larger EUDAMED database than the one that currently exists under the Medical Devices Directives ([Eudamed2](#)).

EUDAMED will improve transparency and coordination of information regarding medical devices available on the EU market.

The system will be multipurpose. It will function as a registration system, a collaborative system, a notification system and a dissemination system (open to the public) and will be interoperable.

EUDAMED is structured around 6 interconnected modules and a public website:

- [Actors registration](#)
- [UDI/Devices registration](#)
- [Notified Bodies and Certificates](#)
- [Clinical Investigations and performance studies](#)
- [Vigilance and post-market surveillance](#)
- [Market Surveillance](#)

⇒ **What is the state of play of the implementation of EUDAMED?**

- The development and implementation of EUDAMED is a high priority for the Commission
- The Commission, in agreement with the Medical Device Coordination Group (MDCG), is going to make available the different modules on a gradual basis as soon as they are functional

EUROPE'S BEATING CANCER PLAN
LET'S STRIVE FOR MORE
#EUCancerPlan

CORONAVIRUS
COVID-19

e-newsletter Mon, 05/31/2021
mind in a healthy body: promoting men

Latest updates
The UDI Helpdesk is live. It helps the economic operators in the implementation of the requirements introduced by the new UDI system.
Released 18 May 2021

Merke:

Alle klinische Prüfungen mit Arzneimitteln (auch minimalinterventionelle, wissenschaftliche etc.) unterliegen der Genehmigungspflicht durch die zuständige Bundesoberbehörde!

- **Genehmigungspflichtig** durch die Bundesoberbehörde:
 - Klinische Prüfungen zu **Konformitätsbewertungszwecken** eines Herstellers mit einem **nicht CE-gekennzeichneten Prüfprodukt**
 - Klinische Prüfungen zu **Konformitätsbewertungszwecken mit einem CE-gekennzeichneten Prüfprodukt außerhalb der Zweckbestimmung**

- **Anzeigepflichtig** an die Bundesoberbehörde:

- Klinische Prüfungen eines Herstellers zur weitergehenden Bewertung **eines CE-gekennzeichneten Prüfprodukts innerhalb der Zweckbestimmung und mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren**
- Sonstige (=wissenschaftliche) klinische Prüfungen mit einem **nicht CE-gekennzeichneten Prüfprodukt**
- Sonstige (=wissenschaftliche) klinische Prüfungen mit einem **einem CE-gekennzeichneten Prüfprodukt außerhalb der Zweckbestimmung**
- Sonstige (=wissenschaftliche) klinische Prüfungen mit einem **einem CE-gekennzeichneten Prüfprodukt innerhalb der Zweckbestimmung und mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren**

- Welche klinische Prüfungen mit Medizinprodukten bedürfen **keiner** Anzeige- / Genehmigungspflicht?
 - Klinische oder sonstige klinische Prüfungen mit einem **CE-gekennzeichneten** Prüfprodukt
 - **innerhalb** der CE-gekennzeichneten Zweckbestimmung
 - **ohne zusätzliche invasive** oder **belastende** Verfahren
- **Aber:** Solche klinische Prüfungen müssen der Ethikkommission zur „berufsrechtlichen Beratung“ gemäß Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte vorgelegt werden!
- **Und:** Die Deklaration von Helsinki ist zu beachten!

- Genehmigungspflichtig durch die Bundesoberbehörde ist jede Leistungsstudie mit **nicht CE-gekennzeichneten IVDs**, bei der
 - Proben mittels **chirurgisch-invasiver Verfahren ausschließlich zum Zweck der Leistungsstudie** entnommen werden,
 - es sich um eine **interventionelle klinische Leistungsstudie** handelt oder
 - die Durchführung der Studie **zusätzliche invasive Verfahren oder andere Risiken für die Prüfungsteilnehmer** beinhaltet.

IVDR Artikel 2 Nr. 46

„Interventionelle klinische Leistungsstudie“ bezeichnet eine klinische Leistungsstudie, bei der die Testergebnisse

- **Auswirkungen auf Entscheidungen über das Patientenmanagement haben und/oder**
- **zur Orientierung der Behandlung verwendet werden;**

Niemals beginnen wir mit einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie...

- **...bevor die Genehmigung der / Anzeige an die Bundeoberbehörde vorliegt**
- **...bevor die zustimmende Stellungnahme der Ethikkommission für die Prüfstelle und den Hauptprüfer (bei Studien nach Medizinproduktgerecht auch für weitere Prüfer) vorliegt**
- **...bevor die „Site Authorization“ des Sponsors vorliegt**

Site Authorization Form

Site ID.:	PI Name:
Summary of Procedure:	
Study Manager (SM)	Complete and sign this form (either electronically or <u>wet-ink</u>)
Filing	ISF Tab: <insert name of ISF folder>
SM	Inform assigned CRA about Site Authorization
CRA	Inform site to start enrolment



Confirmation of Pre-requisites			
Item	Y	N	Comment
CA approval obtained (if applicable)			
IEC/IRB approval obtained			
Essential Documents complete and collected			
CTA fully executed			
Investigators Brochure received			
Study protocol signature page received			
SIV and training performed			
Initial shipment of supplies to site confirmed			
eCRF access provided for delegated site staff			
eTMF access authorized (if applicable)			
Study specific items <customize per study requirements>			



The Investigator listed above may start subject enrollment as of today.

Study Manager Name: _____	Date: _____ (dd-mmm- yy yy)	Signature: _____
------------------------------	-------------------------------------------	------------------

Eine klinische Prüfung / Leistungsstudie darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

- die **Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer** sind geschützt sind und haben **Vorrang vor allen sonstigen Interessen**
- wenn sie dafür konzipiert ist, **zuverlässige und belastbare Daten** zu liefern
- der **erwartete Nutzen** für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit **rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken** und Nachteile, und die **Einhaltung dieser Bedingung** wird ständig überwacht
- für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer ist ein **Arzt mit geeigneter Qualifikation** oder gegebenenfalls ein qualifizierter Zahnarzt verantwortlich
- Die **Einrichtungen**, in denen eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll, müssen für die Durchführung einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie geeignet sein

Eine klinische Prüfung / Leistungsstudie darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

- der **Sponsor** oder sein rechtlicher Vertreter ist in der Union niedergelassen
- **schutzbedürftige** Bevölkerungsgruppen und Prüfungsteilnehmer (sog. „**vulnerable Patientengruppen**“: Minderjährige, Nicht Einwilligungsfähige, Schwangere und Stillende, Patienten in Notfallsituationen) werden angemessen geschützt
- das Recht der Prüfungsteilnehmer auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und **Schutz der ihn betreffenden Daten** bleibt gewahrt
- die klinische Prüfung / Leistungsstudie ist so geplant, dass sie mit **möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst** und allen anderen vorhersehbaren **Risiken für die Prüfungsteilnehmer** verbunden ist und sowohl die **Risikoschwelle** (engl.: „*risk threshold*“) als auch das **Ausmaß der Belastung im Prüfplan** eigens definiert und ständig überprüft werden

Eine klinische Prüfung / Leistungsstudie darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

- die Prüfungsteilnehmer, oder, falls ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter sind **aufgeklärt** worden
- die Prüfungsteilnehmer, oder, falls ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter haben eine **Einwilligung nach Aufklärung** erteilt
- die Prüfungsteilnehmer, oder, falls ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter haben die **Kontaktdaten einer Stelle** erhalten, die ihnen gegebenenfalls weitere Informationen erteilt

Eine klinische Prüfung / Leistungsstudie darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

- die Prüfungsteilnehmer werden **keiner unzulässigen Beeinflussung**, etwa finanzieller Art, ausgesetzt, um sie zur Teilnahme an der Prüfung zu bewegen
- die Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt werden soll (betroffene Person) ist nicht auf **gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt** untergebracht

Zusammenfassung für die Praxis

Voraussetzungen in der Prüfstelle

- Die **Gesamtverantwortung** („oversight“) für die Organisation, das Management und die Überwachung des Prüfungsteams liegt beim **Hauptprüfer**, welcher die **Einhaltung der Regularien**, des **Prüfplans** und der **Regeln von GCP** und die **korrekte Delegation** sicherstellen muß.
- **Alle Mitglieder des Prüfungsteams** müssen die erforderliche Qualifikation besitzen und dokumentiert eingewiesen sein!
- Einweisung, kontinuierliches Training, Kenntnis von Dokumenten wie Prüfplan, IB etc. wird im **Training Log** dokumentiert.
- Die Zuweisung von Rollen und Verantwortlichkeiten wird im **Delegation Log** (syn. **Signature Log**, **Authorization Log**) dokumentiert.

Training Log / Delegation Log

Studie: _____ Zentrum: _____
EudraCT: _____ Zentrum Nr.: _____

Training Log

Name des Prüfgruppenmitglieds: _____

Funktion:

- ärztliches Mitglied der Prüfgruppe
- sonstiges akademisches Mitglied der Prüfgruppe (z.B. Psychologe), welche Funktion: _____
- nicht-akademisches Mitglied der Prüfgruppe (z.B. Study Nurse, Med. Dokumentar etc.)

CV vorliegend ja Datum: _____

GCP-Zertifikat ja Datum: _____

Financial Disclosure ja Datum: _____
 nein
 nz

Initiale Einweisung in die Studie	Datum	Unterschrift Prüfer oder Stellvertreter	Unterschrift Prüfgruppenmitglied
Prüfplan Version, Datum: _____			
Patienteninformation und Einwilligung Version, Datum: _____			
Prüferinformation (IB, Fachinfo) Version, Datum: _____			
Einweisung in Amendments und Updates zu Studiendokumenten (alle Dokumente inkl. Version und Datum einzeln aufführen)	Datum	Unterschrift Prüfer oder Stellvertreter	Unterschrift Prüfgruppenmitglied

Seite 1 von 2

Delegation of Responsibility Signature/Authorization Log

Site ID.: _____ Principal Investigator (PI): _____ (Name, City)

Only personnel already trained in relevant study procedures can be authorized.

Print Name	Signature/Date (dd-mmm-yyy)	Initials	Role in Study	Delegated Responsibilities (see keys below)	From Date (dd-mmm-yyy)	PI Initials/Date (dd-mmm-yyy)	To Date (dd-mmm-yyy)	PI Initials/Date (dd-mmm-yyy)

Delegation Key <A, B, C, D, E, G, K, M> are to be assigned to an investigator only (adjust according to local regulatory requirements).

A	Informed Consent Procedure	F	Subject Training	K	Competent Authority / IRB/IEC	P	<i>to be specified</i>
B	Subject's Eligibility	G	Review Diabetes History & Medication	L	(e)CRF Completion	Q	<i>to be specified</i>
C	Review Medical History	H	Laboratory Procedures	M	(e)CRF Sign-off	R	<i>to be specified</i>
D	Adverse Event Monitoring/Assessment	I	Device Training: <to be specified>	N	<i>to be specified</i>	S	<i>to be specified</i>
E	Review Concomitant Medication	J	Device Dispensing / Accountability	O	<i>to be specified</i>	T	<i>to be specified</i>

Page ____ of ____





***2. Durchführung:
Screening, Ein- und Ausschlußkriterien,***

Studienvorbereitung „Grundbedingung“:

...sich mit dem Prüfplan
vertraut machen!

Design Envelope ID: D14EB340-7475-4378-80DA-88BC35775E43



Study Protocol
CLIPReV

TRIGA-S Study ID: T-00110/03916
Version 002



Clinical performance study protocol

Study title:

FRIZ Biochem Clinical Performance Study
EU IVDR for CYCLE-Dx System Respiratory
Viruses (CLIPReV)

Sponsor study ID:
TRIGA-S study ID:

F-2023/01
T-00110/03916

Version number

002

Version date:

Date of Approval

Based on guidance document: PM SOP 007 Att.01, Study Protocol, version 005

The contents of this protocol are to be treated in strict confidence. They serve only to inform the sponsor, the investigator, the study staff, the ethics committee, and the competent authority (if applicable). This protocol may not be passed on to third parties without the consent of the sponsor.

	Name (Function)	Date and Signature
Author:	Dr. Marino Schulmacher TRIGA-S Study Manager	14-Aug-2024
Reviewer 1:	Dr. Michael Reil TRIGA-S Study Manager (backup)	14-Aug-2024
Reviewer 2:	Dr. Shin Young Na TRIGA-S CRA	14-Aug-2024
Reviewer 3:	Dr. Céline Leroy TRIGA-S Quality Assurance	14-Aug-2024
Reviewer 4:	Dr. Stefanie Gaupp TRIGA-S Regulatory Affairs	14-Aug-2024
Reviewer 5:	Veronika Lay TRIGA-S Statistician	13-Aug-2024
Reviewer 6:	Ulrich Sonner TRIGA-S Data Manager	14-Aug-2024
Reviewed and approved by	Dr. Gerhard Hartwich FRIZ Biochem CEO	14-Aug-2024

ModernaTX, Inc.
mRNA-1010-P304 Clinical Study Protocol

mRNA-1010



CLINICAL STUDY PROTOCOL

Protocol Title:
A Phase 3, Randomized, Observer-blind, Active-controlled, Case-driven
Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of
mRNA-1010 Candidate Seasonal Influenza Vaccine Compared with a
Licensed Inactivated Seasonal Influenza Vaccine in Adults \geq 50 Years of
Age

Protocol Number:
mRNA-1010-P304

Compound:
mRNA-1010

Brief Title:
A Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of
mRNA-1010 Candidate Influenza Vaccine Compared with a Licensed
Influenza Vaccine in Adults \geq 50 Years of Age

Study Phase:
3

Sponsor Name:
ModernaTX, Inc.

Legal Registered Address:
200 Technology Square
Cambridge, MA 02139

Regulatory Agency:
Identifier Number(s):
Registry ID
IND 27460
EU CT 2024-513323-36-00

Date:
14 Mar 2024

Sponsor Signatory:

See e-Signature and date signed on last page the document.

Sponsor Signatory and Contact Information will be provided separately.

CONFIDENTIAL

This document contains confidential information, which should not be copied, referred to,
released to, or published by anyone without written approval from ModernaTX, Inc.

Confidential

Page 1



- Welche Patienten können in die Studie aufgenommen werden?
 - Welche **Einschlußkriterien** (engl.: „*inclusion criteria*“) nennt der Prüfplan?
 - Welche **Ausschlußkriterien** (engl.: „*exclusion criteria*“) weist der Prüfplan auf?
- Einschlußkriterien:
 - dienen der Charakterisierung des Patientenkollektivs
- Ausschlußkriterien:
 - dienen zumeist der Patientensicherheit

Main Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Type 1 or type 2 diabetes mellitus • Adults of at least 18 and no more than 90 years of age • Signed and dated informed consent form • Willingness and ability to participate and comply with clinical study procedures
Main Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Serious acute or chronic disease besides diabetes mellitus that per investigator may pose a risk to the subject • Hemorrhagic diathesis, clinical relevant arrhythmia, cardiac pacemaker • Severe hypoglycemia which required the help of another person or resulting in seizure or loss of consciousness in the three months prior to enrolment • Known strong adhesive incompatibility and/or other contact allergies • Significantly impaired awareness of hypoglycemia • Severe diabetes relevant complications • HbA1c > 9.5% / 80.3 mmol/mol • Hematocrit greater than 10% below the lower limit of normal • BMI < 20 kg/m²

- Wie häufig sind diese Patienten in der Klinik / Praxis?
- Wie wirken sich die Ein- / und Ausschlußkriterien aus?
- Werden bereits „konkurrierende“ Studien durchgeführt? Welche Interaktionen sind hierdurch zu erwarten?
- Wie kann ich Patienten für die Studie „gewinnen“?
- Welche Ansätze scheinen für die Rekrutierung zielführend?

- Patientenakten (Papier, elektronisch) durchsuchen
- Kliniken: Information der Ambulanz, Stationen; evtl. „Kittelkarten“ mit den wichtigsten Eckpunkten / Ein- und Ausschlußkriterien
- Aushänge in der Klinik / Praxis
- Informationen auf der Homepage über Möglichkeit der Studienteilnahme
- Suche über Printmedien
- Rundfunk / Fernsehen (selten)
- **Digitale Rekrutierung: z.B. Rekrutierungsportale, Soziale Netzwerke (Social Media Recruitment)**

- Achtung: Auch für...
 - Zeitungsanzeigen, Rundfunk- und Fernsehauftitte, Aushänge...
 - Hinweise auf der Homepage etc.
 - Digitale Rekrutierung etc.
- ...muß die **zustimmende Stellungnahme der Ethikkommission** vorliegen!
- Hinweise des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen beachten (www.akek.de)!

Empfehlungen für Rekrutierungsmaßnahmen

Version 10.11.2012

Hinweise für Anzeigen

1. Jeder anpreisende Charakter der Anzeige bezogen auf ein bestimmtes Präparat oder eine Prüfstelle ist zu vermeiden.
2. Das Ziel und die Art der Studie sind in der Rekrutierungsanzeige unmissverständlich zu formulieren (inkl. Zulassungsstatus, Placeboarm).
3. In der Rekrutierungsanzeige sollten die Praxis bzw. Klinik, deren Nummer man wählt, samt Ort genannt werden. Es sollte angegeben werden, an wen man sich dort wegen weiterer Fragen und Auskünfte wenden kann.
4. Bei Kontaktaufnahme per E-Mail muss aus der Anzeige hervorgehen, um wessen E-Mail-Adresse es sich handelt.
5. Der Begriff „kostenlos“ ist durch folgende Formulierung zu ersetzen: Alle studienbedingten Maßnahmen (Medikamente, Laboruntersuchungen, Patientenberatung etc....) werden vom Auftraggeber der Studie bezahlt.
6. Aufwandsentschädigungen sollten zurückhaltend (z.B. nicht in Überschrift oder erster Zeile) erwähnt werden.

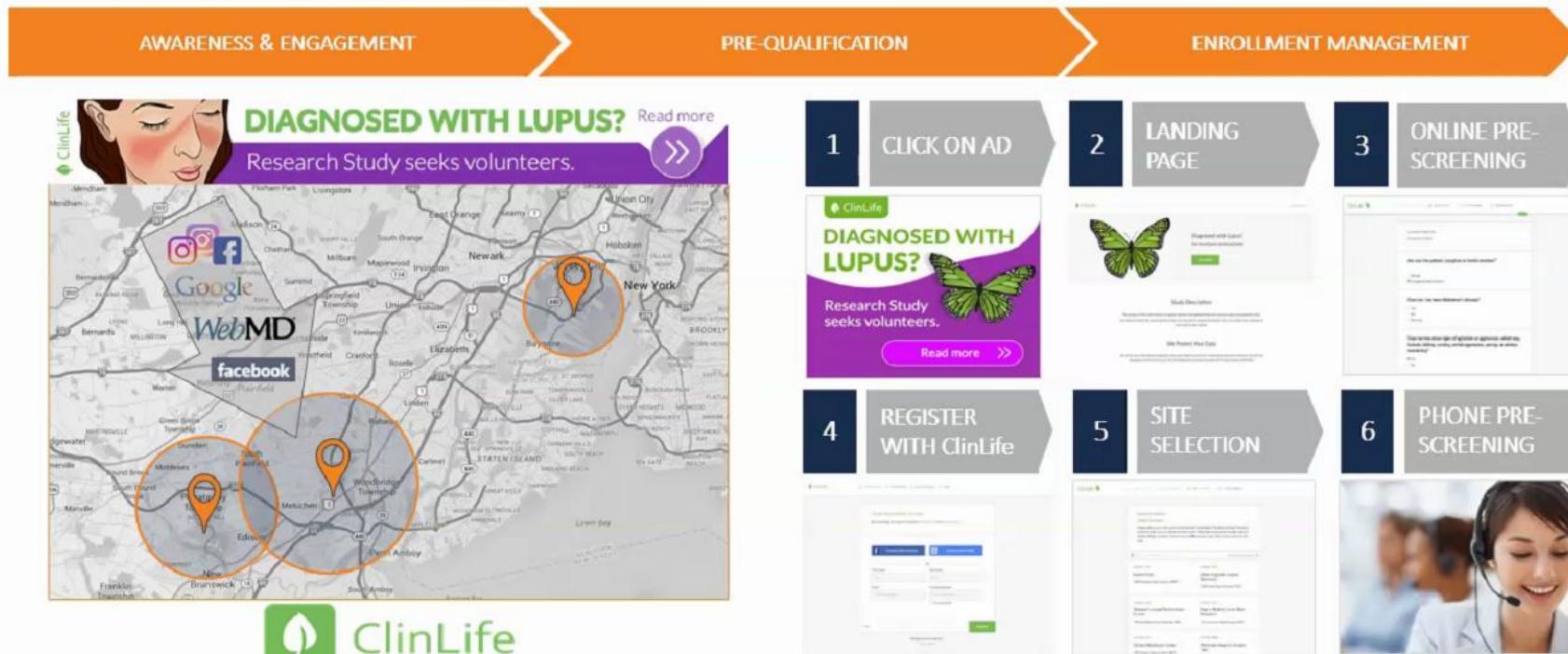
Zusätzliche Hinweise für Anrufe von Studieninteressierten

7. Die geltenden Datenschutzgesetze müssen eingehalten werden.
8. Die Anonymität des Anrufers muss auf Wunsch gewährleistet sein (Prinzip der Datenvermeidung).
9. Es sollten grundsätzlich nur so wenige persönliche Daten vom Patienten erhoben werden wie notwendig (Prinzip der Datensparsamkeit).
10. Die telefonische Kontaktaufnahme ersetzt nicht die Aufklärung über die Studie entsprechend § 40 (2) AMG oder § 20 (1) Nr. 2 MPG.

Zusätzliche Hinweise für die Rekrutierung durch Call-Center

10. In einer Anzeige zur Patientensuche via Call-Center muss angegeben werden, dass es sich um die Telefonnummer des Call-Centers und nicht des Prüfzentrums oder des Sponsors handelt.
11. Der Mitarbeiter des Call-Centers muss sich gleich zu Beginn des Telefonats vorstellen und seine Funktion im Rahmen der Rekrutierung erläutern. Der Gesprächsleitfaden muss der Ethikkommission vorgelegt werden.
12. Die Daten der Anrufer sind nach Weitergabe an den Auftraggeber zu vernichten und nicht anderweitig zu verwenden. Andernfalls ist die ausdrückliche schriftliche Einwilligung der Anrufer in die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der Daten erforderlich.

Digitale Patientenrekrutierung - Integrierte Methodik als Kritischer Erfolgsfaktor



- Studieninteressierte bzw. potentiell geeignete Patienten werden Untersuchungen unterzogen (z.B. Laborwerte, Bildgebung, spezielle Histologie etc.), um deren Eignung für eine spezifische Studie festzustellen.
- **Wichtig!** Ein Patient darf erst in ein **Screening** aufgenommen werden, wenn er **rechtsgültig eingewilligt** hat.
- Wenn ein Patient in das Screening aufgenommen wird, ist das in einer dazugehörigen Liste („Screening Log“) zu dokumentieren.

- Ein Patient darf nur **randomisiert** (d.h. einer Studientherapie zugeführt) werden, wenn er
 - **rechtsgültig eingewilligt** hat,
 - seine individuelle **Risiko/Nutzen-Abwägung** die Studienteilnahme ärztlich vertretbar erscheinen lässt,
 - sämtliche **Einschlußkriterien** (*engl.: inclusion criteria*) des Prüfplans erfüllt sind sowie
 - keine **Ausschlußkriterien** (*engl.: exclusion criteria*) gemäß Prüfplan vorliegen!

- In manchen (offenen, nicht verblindeten Studien) wird die Zufallszuteilung zu einer Behandlungsgruppe („Randomisierung“) vom Prüfer über bestimmte Systeme, die der Sponsor einrichten muß, vorgenommen:
 - Online über den eCRF
 - Interactive Voice Response Systeme (IVRS)
 - Fax- / E-Mail-Verfahren
- **Wichtig: mitgeteilte Randomisierung unbedingt einhalten!**

- Mit der Randomisierung und endgültigen Aufnahme in die Studie erhält er eine spezifische Nummer („Patientenidentifizierungsnummer“, „Randomisierungsnummer“, Subject Study ID“) und wird in eine Liste (Patientenidentifikationsliste, engl.: Subject Identification Log“) eingetragen.

- Korrekte, rechtskonforme Aufklärung
- Schriftliche Einwilligung
- Dokumentation in Patientenakte
- Ggf. Ausfüllen Screening Log, Zuteilung Screening-Nummer, Durchführung Screening-Untersuchungen
- **Immer:** Prüfung aller Ein- und Ausschlußkriterien und nachvollziehbare Dokumentation hierzu!
- Randomisierung, Zuteilung einer Patientenidentifizierungs-Nummer
- Ausfüllen Patientenidentifikationsliste (Subject Identification Log)
- Ggf. Ausgabe Prüfpräparate / -produkte und ggf. Dokumente, Tagebücher etc.
- Dokumentation in Patientenakte



***2. Durchführung:
Prüfplankonforme Behandlung, Prüfplanverletzungen***



- Prüfer / Prüfungsteam (kein anderer!) ist verantwortlich für alle prüfungsbezogenen medizinischen Entscheidungen (z.B. Dosisanpassung, Studienabbruch etc.)!
- Hausarzt über Studienteilnahme informieren (Patient muß dem aber auf Einwilligungs-erklärung zustimmen!)
- Bei Ausscheiden aufgrund Patientenwunsch möglichst Gründe eruieren, ohne den Patienten unter Druck zu setzen!
- Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Adverse Events), auch von relevanten Laborveränderungen, muß eine **angemessene medizinische Versorgung durch den Prüfer / sein Team** sichergestellt / organisiert sein!
- **Wichtig:** Vertretungsregelungen im Prüfungsteam, organisatorische Regelungen außerhalb Dienstzeiten der Prüfstelle, z.B. Einbeziehung der Zentralen Notaufnahme (Organisieren: Erkennen von Studienpatienten, Informationen zur Studie, Kontaktmöglichkeit zum Prüfungsteam in Notfallsituationen)

- Patient darauf hinweisen, was er bei ggf. notwendigen **weiteren medizinischen Behandlungen** zu beachten hat (Information an Prüfer, Information an behandelnden Arzt)
- Anweisungen an den Patienten für **Notfallsituationen**
- Ausgabe **Patientenausweis**

Der **Sponsor** einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie und der **Prüfer** stellen sicher, dass die klinische Prüfung

- nach **Maßgabe des Prüfplans**,
- den **einschlägigen Regularien** und
- gemäß den **Grundsätzen der guten klinischen Praxis** durchgeführt wird.

- **Einhaltung** des jeweils aktuellen Prüfplans (Version, welche von BOB/EK genehmigt ist) aufgrund GCP und gesetzlicher Bestimmungen!
- **keine Abweichungen (engl.: „deviations“) vom Prüfplan!** – es sei denn, sie sind notwendig, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden!
- **Dokumentation und Erläuterung** von Prüfplanabweichungen erforderlich (Patientenakte, ggf. Deviation Log)
- **Cave vorsätzliche** und/oder **systematische Prüfplanabweichungen** (insbesondere betr. Ein- / Ausschlußkriterien)!
- **Cave Waiver** (durch den Sponsor)!

Was versteht man unter einem „Deviation Log“?

- Liste, in welche entdeckte Prüfplanabweichungen mit Datum und Begründung eingetragen werden

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
PD ID	Country	Site ID	Subject ID	Date identified	Subject Visit	Protocol Deviation (PD) Topic (Classification of protocol deviation type)	Describe concerned protocol procedure / general regulatory compliant procedure	Protocol Deviation Term (Error description)	PD Category (as per protocol)	Date of notification of EC/ICA	Subject excluded from analysis set	PD identified by whom (If per listing, add 'other')	Reference to Protocol, Protocol Amendment(s), SAP (add version, date)	Comments
1														
17	14	DE	02	02-004	V2 (baseline)	hand-out of study material	As per protocol study devices are handed out on visit 2.	Solo micropump not handed out to patient due to technical issues that arose during patient training. Device handed out to patient 6 days after visit 2.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	
18	15	DE	02	02-008	V2 (baseline)	hand-out of study material	As per protocol study devices are handed out on visit 2.	Solo micropump not handed out to patient due to technical issues that arose during patient training. Device handed out to patient 6 days after visit 2.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	
19	16	DE	02	02-011	V2 (baseline)	hand-out of study material	As per protocol study devices are handed out on visit 2.	Solo micropump not handed out to patient due to technical issues that arose during patient training. Device handed out to patient 6 days after visit 2.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	
20	17	DE	02	02-001	V2 (baseline)	hand-out of study material	As per protocol study devices are handed out on visit 2.	Omnipod not handed out to patient as training was not yet completed. Device handed out to patient 5 days after visit 2.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	
21	18	DE	02	02-002	V2 (baseline)	hand-out of study material	As per protocol study devices are handed out on visit 2.	Omnipod not handed out to patient as training was not yet completed. Device handed out to patient 5 days after visit 2.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	
22	19	DE	02	02-006	V2 (baseline)	Visit window V1 to V2	As per protocol Visit 2 has to be scheduled within 14 days after Visit 1 of patient had not yet been completed.	Visit 2 was scheduled 19 days after Visit 1 as training of patient had not yet been completed.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	4 days
23	20	DE	02	02-001	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
24	21	DE	02	02-002	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
25	22	DE	02	02-004	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
26	23	DE	02	02-007	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
27	24	DE	02	02-006	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
28	25	DE	02	02-008	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
29	26	DE	02	02-009	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
30	27	DE	02	02-010	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
31	28	DE	02	02-011	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
32	29	DE	02	02-005	V2 (baseline)	Visit window V1 to V2	As per protocol Visit 2 has to be scheduled within 14 days after Visit 1	Visit 2 is not yet scheduled but will exceed the 14 day visit window due to a vacation by the patient.	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	39 days, delay approved by SciA
44	41	DE	02	02-005	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload and linking devices to patient profile was not performed at Visit 2 as required	Non-relevant			Agnes Musiol	Protocol Version 3.0, dated 23-Mar-2018	Data upload at V2 not critical as collection of study data not yet started at this point in time
85	81	DE	02	02-007	V2 (baseline)	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Data upload was not performed at Visit 2 as required for Abbot Libre device, as patient did not bring it to site. Upload was done two days later.				Agnes Musiol	Protocol Version 4.0, dated 21-Jun-2018	
86	81	DE	02	02-011	V2 and V3	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	According to patient file, patient is using Dexcom. However, Dexcom has not yet been linked to SmartPixino data in cRF.				Agnes Musiol	Protocol Version 4.0, dated 21-Jun-2018	Site was asked to catch up on documentation and to upload data at V4 for whole study timeframe.
87	81	DE	02	02-004	V3	Data upload	as per protocol linking all study devices to Smart Pix is foreseen	Patient was provided with the CE-Solo. However, due to time shortage during visit, patient did not start the system and did not return non-CE ware.				Agnes Musiol	Protocol Version 4.0, dated 21-Jun-2018	Site was repeatedly reminded by CRA to ask patients for non-CE Solo return asap.



- Was versteht man unter einem „schwerwiegenden Verstoß (engl. „serious breach“)?
 - einen Verstoß gegen den Prüfplan oder Regularien, durch den die **Sicherheit** und die **Rechte eines Prüfungsteilnehmers** oder die **Zuverlässigkeit und Belastbarkeit** der im **Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten** wahrscheinlich erheblich beeinträchtigt werden.
- Alle Teammitglieder müssen hierzu studienspezifisch vom Sponsor geschult werden.
- Das Studienzentrum benötigt eine einschlägige SOP oder eine studienspezifische Regel für jede Studie (z. B. Note to File)
- Der Hauptprüfer muß mutmaßliche schwerwiegende Verstöße **unverzüglich** an den **Sponsor** melden.
- Der Sponsor meldet schwerwiegende Verstöße über das EU-Portal an die **Behörden**.

Meldepflichten bei Prüfplanabweichungen

Medizinprodukte- / IVD-Studien

- Abweichungen, die
 - „die Rechte oder das Wohl der Prüfpersonen oder
 - die wissenschaftliche Vollständigkeit der klinischen Prüfung beeinflussen“
 - einschließlich diejenigen, die unter **Notfallbedingungen** auftreten,
 - sind in Deutschland gemäß Prüfplan i.d.R. **unverzüglich dem Sponsor** zu melden!
- Vorgaben / Anweisungen des Prüfplans beachten!

- Das Prüfungsteam ist eingewiesen, geschult und trainiert.
- **Prüfer und Prüfungsteam kennen den Prüfplan!**
- Die Akte des Patienten ist entsprechend gekennzeichnet, und Personal außerhalb des Prüfungsteams kennt die wichtigsten Verhaltensmaßnahmen bei einem Studienpatienten (z.B. Anordnungen von Maßnahmen / Änderungen der Medikation nur nach Rücksprache mit Prüfer / Prüfungsteam).
- Es ist organisiert und geschult, wie sich bei einem Notfall eines Studienpatienten zu verhalten ist (z.B. Information des Prüfers / Prüfungsteams etc.).
- Es gibt nachlesbare Standards/Anleitungen/Hilfen für komplexe Prozesse.

- Beim Aufklärungsgespräch umfassende Information über die Pflichten (z.B. Anzahl Visiten, Blutentnahmen, Unannehmlichkeiten, potentielle Nebenwirkungen, Verhalten bei SAEs, Verhalten im Notfall, Lagerung und Anwendung des Prüfpräparats/-produkts etc.)
- Übersichtlicher Visitenplan
- Geringe Wartezeiten
- Hilfen beim Transport (Organisation, Taxidienste, Fahrtkosten)
- Konkrete und erreichbare Ansprechpartner für Fragen, Terminvereinbarungen, Organisatorisches
- „Kontakthalten“



2. Durchführung: Abbruchkriterien, Behandlungsalternativen

- Hauptprüfer / Prüfer dürfen die unter ihrer Verantwortung stehende Beteiligung an einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie **unterbrechen oder abbrechen**, sofern wichtige Gründe hierfür vorliegen!
- Alle alternativen Optionen erwägen! Cave Implantate!
- **unverzügliche Information an die Studienteilnehmer!**
- **angemessene Therapie und Nachbeobachtung gewährleisten!**
- unverzügliche **schriftliche** Nachricht an Sponsor, ggf. zuständige Ethikkommission / Bundesoberbehörde / Landesbehörde, mit **Begründung!**
- Hauptprüfer informiert weitere Prüfer und Prüfungsteam über seine Entscheidungen

- **Arzneimittelstudien:**

Wird ein unerwartetes Ereignis voraussichtlich schwerwiegende Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben, ergreifen Sponsor und Prüfer geeignete dringende Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer.

- **Medizinprodukte- / IVD-Studien:**

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

Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

...die klinische Prüfung ist so geplant, dass sie mit **möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst** und allen anderen vorhersehbaren **Risiken** für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist und sowohl

- die **Risikoschwelle** (Anmerkung/engl.: „*risk threshold*“) als auch
- das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden...

- Prüfer ist verantwortlich für „seine“ Patienten!
- Kontinuierliche Überprüfung der Vertretbarkeit und Beachten der im Prüfplan definierten Risikoschwellen / Belastungsgrenzen (insbesondere bei vulnerablen Patienten)!
- Hinweise im Prüfplan zum **Studienabbruch** im Einzelfall beachten (z.B. bei welcher erforderlich werdender Begleitmedikation, interkurrenten Erkrankungen, besonderen Situationen, Compliancемängel, Schwangerschaft etc.)
- **unverzügliche Information/Kommunikation** an den Prüfungsteilnehmer, an das Prüfungsteam und den Sponsor!
- auch in diesem Fall: **angemessene Therapie und Nachbeobachtung** gewährleisten!

- Je nach Art der Prüfpräparate / -produkte fordert der Prüfplan einen negativen Schwangerschaftstest als Einschlußkriterium sowie während der Studie eine sichere Schwangerschaftsverhütung (Kombination zweier kontrazeptiver Methoden), selten sogar Karenzverhalten
- Prüfplan beachten, Prüfungsteilnehmer umfassend informieren!
- Bei eingetretener Schwangerschaft:
 - führt in der Regel zum sofortigen **Studienabbruch**; Hinweise im Prüfplan beachten!
 - Sponsor informieren, ggf. Maßnahmen / Empfehlungen diskutieren
 - Schwangerschafts-Meldebogen (vom Sponsor übermittelt) erstellen
 - meist Nachfrage vom Sponsor über Ausgang der Schwangerschaft
 - **Cave:** Informationen nach Studienabbruch **nur mit Einwilligung der Patientin!**



***2. Durchführung:
Umgang mit Prüfpräparaten/-produkten,***



- Prüfpräparate / -produkte müssen **rückverfolgbar** sein.
- Sie werden in geeigneter und angemessener Weise **aufbewahrt, zurückgegeben und / oder vernichtet**, so dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie gewonnenen Daten sicherstellt sind.
- Prüfpräparate / -produkte müssen gemäß den gesetzlich vorgeschriebenen Anforderungen importiert und gekennzeichnet werden

- Lieferung, Bestand, Verwendung bei einzelnen Patienten, Rückgabe unbenutzter Prüfpräparate müssen vom Prüfer dokumentiert werden („Verwendungsnachweis“, engl.: „*Drug / Product Accountability*“)
- Drug / Product Accountability kann an eine andere geeignete Person (z.B. Apotheker, Studienassistenz) delegiert werden (aber an **Autorisierung im Delegation Log** denken und **Sicherheitsvorschriften** beachten!)
- **Unbedingt Lagerung** nach Prüfplan und Anweisungen des Sponsors garantieren, z.B. **getrennt von Routinemedikation**, **Lagerungsbedingungen einhalten** (Raumtemperatur, Kühlschrank, Gefrierschrank - 20°/-70°, Temperaturüberwachung etc.)
- Lagerung **unter Verschluß**, Lagerungsort **kennzeichnen!**
- Überwachung der **Lagerungsbedingungen** gemäß Anweisung des Sponsors, z.B. tägliches Auslesen des Temperaturloggers (**vor** Anwendung der Prüfpräparate / -produkte!)

- Anwendung nur **gemäß genehmigtem Prüfplan** und ggf. durch im **Delegation Log** legitimierte Anwender!
- Abgabe / Anwendung an **Prüfungsteilnehmern**, die **rechtsgültig eingewilligt** haben!
- Dokumentierte Erläuterung der **korrekten Anwendung / Lagerung** und regelmäßige Überprüfung, ob Prüfungsteilnehmer (bzw. Anwender) diese befolgt
- **Entsorgung** von zurückgegebenen / nicht ausgegebenen Prüfpräparaten / -produkten gemäß Prüfplan / Anweisung des Sponsors

Wichtig bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten / Leistungsstudien mit IVDs!

- Ärztlich anzuwendende Prüfprodukte müssen in aller Regel durch *Hauptprüfer* oder *Prüfer* angewendet werden.
(Beispiele: Augenlinsen, Stents, Gelenkimplantate)
- Falls Prüfprodukte durch nicht-ärztliche Teammitglieder angewendet werden dürfen, müssen diese den *Qualifikationsanforderungen* des Sponsors im Rahmen der Prüfgruppenbeschreibung entsprechen, alle *Trainings* absolviert haben und auf dem *Delegation-Log* legitimiert sein!
(Beispiele: Wundauflagen, Kolostomiebeutel)

- **Anlieferung** abstimmen (Kapazitäten!) Entgegennahme durch legitimiertes Mitglied des Prüfungsteams!
- Korrekte Lagerung und deren **Überwachung** sicherstellen!
- Prüfpräparate / -produkte **nur für Studienteilnehmer!**
- Abgabe nur nach erfolgter **Aufklärung/rechtsgültiger Einwilligung!**
- Vor Abgabe stets **Verfallsdaten** prüfen!
- Korrekte Unterweisung der Patienten / des Prüfungsteams über Gebrauch / Anwendung / Lagerung! **Dokumentieren!**
- **Sicherheitshinweise** beim „Zählen“ beachten!
- Rücknahme / Aufbewahrung bis zur Vernichtung gemäß Prüfplan!



2. Durchführung: Umgang mit nachträglichen Änderungen



Was versteht man unter einer „wesentlichen Änderung“ im Rahmen einer klinischen Prüfung / Leistungsstudie?

- Änderungen, die wahrscheinlich wesentliche Auswirkungen
 - auf die **Sicherheit, die Gesundheit oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer** oder
 - die **Belastbarkeit oder Zuverlässigkeit** der im Rahmen der klinischen Prüfung / Leistungsstudie gewonnenen klinischen **Daten** haben

- Wird der Prüfplan oder ein anderer Aspekt der klinischen Prüfung / Leistungsstudie vom Sponsor **wesentlich geändert**, darf die Änderung („Amendment“) erst dann umgesetzt werden, wenn der Sponsor hierfür das jeweils erforderliche **Genehmigungsverfahren** durchlaufen hat.
- Erst dann dürfen die Änderungen in der **Prüfstelle umgesetzt werden!**
- Hierzu zählen auch die **Hinzufügung einer Prüfstelle** oder die **Änderung eines Hauptprüfers** (*bei Medizinprodukten/IVDs auch Prüfers!*)
- Beachten: Wird eine klinische Prüfung / Leistungsstudie vom Sponsor aus **Sicherheitsgründen** unterbrochen, erfordert die **Wiederaufnahme** eine erneute Genehmigung!

- **Spezialfall:** Änderungen einer von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigten klinischen Prüfung mit Arzneimitteln, die aus **gentechnisch veränderten Organismen** bestehen oder diese enthalten und die geeignet sind, die **Risikobewertung für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt** zu verändern, darf der Sponsor nur vornehmen, wenn diese Änderungen von der zuständigen Bundesoberbehörde **genehmigt** wurden.

- Wesentliche Änderungen, z.B. des Prüfplans, der Patienteninformation und/oder Einwilligungserklärung müssen an alle Teammitglieder kommuniziert werden!
- Änderungen des Prüfplans erfordern häufig, aber nicht immer, auch Änderungen der Patienteninformation.
- Das wiederum bedeutet, daß die Patienten diese in der Regel erfahren müssen, also ein erneutes Aufklärungsgespräch und auch eine erneute Einwilligung erforderlich wird (Details hierzu im Abschnitt „Aufklärung und Einwilligung“).
- Das kommentarlose Zusenden von geänderten Dokumenten durch den Sponsor oder dessen Beauftragte ist ein Ärgernis und erfordert unverzügliche Rückfragen durch die Prüfstelle (z.B. Änderungen bereits genehmigt? Procedere bei der Aufklärung etc.)

Was ist für die Prüfstelle wichtig (Fts.)?

- Der Prüfer sollte dem Sponsor **unverzüglich** jede Änderung im Prüfzentrum schriftlich berichten, die die **Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und/oder die Durchführung der klinischen Prüfung beeinträchtigen** könnte.

- Bei Personalwechsel innerhalb des Prüfungsteams ist zu beachten, daß die neuen Teammitglieder
 - dem im Antragsverfahren (Site Suitability Template) festgelegten **Anforderungsprofil** entsprechen,
 - eine ausreichende **Einweisung** erfolgt ist,
 - die erforderlichen **Trainings** absolviert und
 - die **relevanten Dokumente** zur Kenntnis genommen wurden.

Beachten: Bestimmte Personalwechsel (**Hauptprüferwechsel**, bei klinischen Prüfungen / Leistungsstudien nach Medizinproduktgerecht auch **Prüferwechsel** und Wechsel des **Leiters** der klinischen Prüfung!) erfordern eine **personenbezogene zustimmende Stellungnahme der Ethikkommission!**



2. Durchführung: Dokumentation



**Die Sicherstellung der Datenqualität und – Integrität ist
neben der Gewährleistung der Patientensicherheit
zentrales Ziel von GCP!**

- Alle Daten zu einer klinischen Prüfung werden durch den Sponsor oder gegebenenfalls den **Prüfer** so
 - **aufgezeichnet, verarbeitet, behandelt und gespeichert,**
 - daß sie **korrekt übermittelt, ausgelegt und überprüft** werden können, wobei
 - gleichzeitig die **Vertraulichkeit** der Unterlagen und der personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer gemäß dem geltenden Recht zum **Datenschutz** gewahrt bleibt.
- Es werden geeignete **technische und organisatorische Maßnahmen** getroffen, um die verarbeiteten Informationen und personenbezogenen Daten vor **unbefugtem oder unrechtmäßigem Zugriff, unbefugter und unrechtmäßiger Bekanntgabe, Verbreitung und Veränderung** sowie vor Vernichtung oder zufälligem Verlust zu schützen, insbesondere wenn die Verarbeitung die Übertragung über ein **Netzwerk** umfasst.

Was versteht man unter „Originaldaten“ bzw. „Quelldaten“ (engl.: „Source Data“)?

- alle Angaben 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.

Was sind „Originaldokumente“ bzw. „Queldokumente“ (engl.: „Source Documents“)?

- Originaldokument oder beglaubigte Kopie eines gedruckten, optischen oder elektronischen Dokuments, das Quelldaten enthält
- Beispiele: Patientenakten, Befundberichte, Krankenhausaufzeichnungen, Laboraufzeichnungen, Verwendungsnachweise für das Prüfprodukt, Fotonegative, Röntgenfilme, Aufzeichnungen, die an der Prüfstelle, in Laboratorien und in den medizinisch-technischen Abteilungen, die an der klinischen Prüfung beteiligt sind, aufbewahrt werden.

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

Was versteht man unter einer „Source Data Location List“?

- Ein Dokument, in welchem dargestellt ist, in welchen Source Documents (Originaldokumenten) die jeweiligen Source Data (Originaldaten), die in den CRF eingetragen werden, zu finden sind.

Site ID:	Principal Investigator: _____ (Name, City)
Description of Source Data (SD) at site	<ul style="list-style-type: none"> Patient files can be paper based or electronic files or mixed. Electronic files must fulfill the requirements of FDA CFR 21 Part 11 (full audit trail, password protected access). Refer to: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application#iii <ul style="list-style-type: none"> If they do not fulfill this they must be printed, signed and dated by the principal investigator or sub investigator / study nurse (where applicable by country specific regulations). Updates need to be printed, signed, dated and added to the original print outs. If corrections and amendments are made; amendments and corrections should be clearly marked as later entries.

Patient File (*adjust below lines according to study requirements)	Type of SD P = Paper Documents E = Electronic files which fulfill the requirements of FDA CFR 21 Part 11 H = Hardcopies of electronic files	Location of SD
<Demographic data (Date of birth, gender and race, highest level of education, family and employment status)>		
<Documentation of subjects, (Informed Consent, subject ID, inclusion/exclusion/selection criteria, randomization)>		
<Study visits and unscheduled contacts with the subjects>		
<Medical and Diabetes History, Concomitant diseases, Adverse Events, Incidents, Device Deficiencies>		
<Diabetes related medication and other concomitant medication>		
<Laboratory examinations (reports, results incl. urine dip stick analysis)>		
<Study devices/material (dispense, return, replacements and related trainings)>		
<Subject diaries/questionnaires>		

Comments:

- Der „Prüfbogen“ (engl.: „Case Report Form“, CRF - in der elektronischen Form eCRF) ist ein
 - Erhebungsbogen (Papiervordruck oder elektronisch),
 - in dem die entsprechend dem Prüfplan einer klinischen Prüfung erforderlichen Daten eines Studienteilnehmers festgehalten
 - und an den Sponsor berichtet werden.

Was versteht man unter „Quelldatenvergleich“ (engl.: „Source Data Verification“, SDV)?

- Daten im CRF / eCRF werden vom Sponsor / von dessen Beauftragten mit den
 - Originaldaten („Quelldaten“) bzw. Originaldokumenten („Quelldokumenten“)
 - nach einem vorgegebenen Schlüssel
 - auf Plausibilität, Vollständigkeit, Richtigkeit und Lesbarkeitüberprüft.

- Ein Query ist eine (meist) schriftliche/elektronische Rückfrage des Sponsors (oder dessen Beauftragten) hinsichtlich einer
 - fehlenden,
 - nicht plausiblen,
 - widersprüchlichen,
 - unleserlichen,
 - vom Prüfplan abweichenden
 - oder sonstigen unklaren

Eintragung im CRF.

- The investigator should define what is considered to be a source record(s), the methods of data capture and their location prior to starting the trial and should update this definition when needed.
- The investigator/institution should maintain **adequate and accurate source documents and trial records** that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. **Source data** should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete.
- **Changes to source data** should be traceable, should not obscure the original entry and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).

Eiserne GCP-Regel: „Was nicht dokumentiert ist, wurde nicht gemacht!“

- The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility and timeliness of the data reported to the sponsor in the data acquisition tools completed by the investigator site(e.g CRF) and in any other required reports.
- The investigator should review and endorse the reported data at important milestones agreed upon with the sponsor.
- Data reported to the sponsor should be consistent with the source records or the discrepancies explained. Changes or corrections in the reported data should be traceable, should be explained (if necessary) and should not obscure the original entry.

Zusammenfassung: Pflichten des Prüfers – CRF

- Der Prüfer oder Hauptprüfer stellt sicher, daß
 - die vollständige **Nachvollziehbarkeit aller Beobachtungen und Befunde, die korrekte Dokumentation der Daten und die korrekte Ableitung von Schlussfolgerungen** während der Durchführung der klinischen Prüfung / Leistungsstudie gewährleistet sind
- Der Prüfer sollte die Genauigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der Daten gewährleisten, die (über den CRF) an den Sponsor weitergeleitet werden.
 - **Regelmäßige, zeitnahe Überprüfung und schriftliche Bestätigung („Verifizierung“) der Daten bei eCRFs** (wegen kontinuierlicher Weiterleitung der Daten an den Sponsor)
Zeichnungsberechtigt: **Hauptprüfer, Prüfer, Ärztliche Mitglieder der Prüfgruppe**
 - **Abschließende, zeitnahe Verifizierung am Studienende durch Hauptprüfer / Prüfer**

Zusammenfassung: Ausfüllen des CRFs

- Verantwortlichkeit: Immer (!) Hauptprüfer / Prüfer,
- Delegation z.B. an Study Nurse / Studienassistenz ist die Regel!
- Denken an: Autorisierung im Delegation Log!
- Und: Hauptprüfer/Prüfer muß CRF final unterschreiben (verifizieren)!
- Wichtig: Fehlende Daten müssen gekennzeichnet sein, z.B.
 - n.d. → not done (nicht durchgeführt)
 - n.k. → not known (nicht bekannt)
 - n.a. → not applicable (nicht zutreffend)
- Nur in vorgesehene Felder schreiben (falls Papier-CRF)

Zusammenfassung: GCP-gerechte Korrekturen in CRF / Source Data

- Streichen des zu korrigierenden Wertes **ohne diesen zu verdecken** (ursprünglicher Eintrag muss lesbar sein)!

- Korrektur **über/unter** altem Wert

Blutdruck:

110 12.02.06 CC
1480 / 10170 mmHg
Systolisch Diastolisch

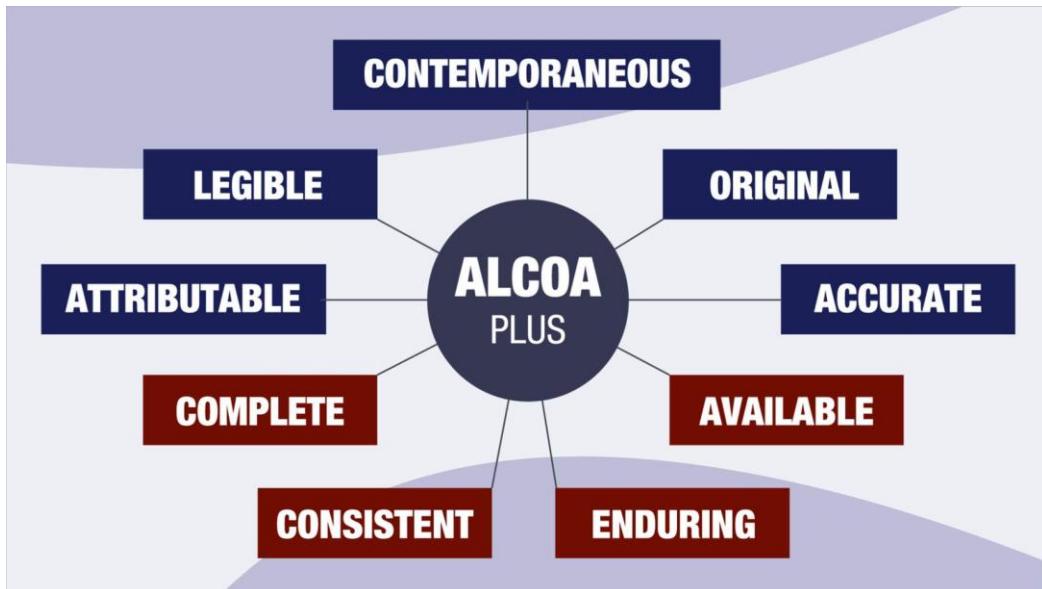
- **Korrekturbestätigung** mit Datum und Kürzel
(bei jeder Korrektur!!!)

- Kein Tipp-Ex , kein Überkleben mit Etiketten

- Ziel: **Nachvollziehbarkeit / Transparenz**

Was versteht man unter den „ALCOA+ Kriterien“?

- Das Datenintegritäts-Akronym **ALCOA+** definiert einen Rahmen zum Erreichen von Datenintegrität, die in stark regulierten Branchen besonders wichtig ist, insbesondere auch in klinischen Prüfungen / Leistungsstudien



ALCOA Abkürzung	Kriterien	Erläuterung
A	Attributable (zuordnenbar)	Wer hat die Aktion wann ausgeführt? Wer hat einen Datensatz geändert und warum? Verknüpfung mit Quelldaten.
L	Legible (lesbar)	Die Daten müssen unlösbar auf einem langlebigen Speichermedium aufgezeichnet werden und lesbar sein.
C	Contemporaneous zeitgenau	Die Daten sollten zeitgleich zur Informationsgewinnung aufgezeichnet werden und mit Zeitstempel in richtiger Reihenfolge stehen.
O	Original (originär)	Die Information muss als Original-Datensatz oder zertifizierte, originalgetreue Kopie vorhanden sein.
A	Accurate (korrekt)	Die Daten müssen korrekt sein, es dürfen keine Änderungen ohne deren Dokumentation ausgeführt werden.
+	Complete (vollständig)	Sämtliche Daten werden aufgezeichnet, einschließlich Tests, Wiederholungen und erneuter Probenanalysen.
+	Consistent (konsistent)	Die Datensätze müssen konsistent und chronologisch mit Datum und Uhrzeit in der erwarteten Reihenfolge erstellt werden.
+	Enduring (langzeitig)	Die Daten sollten in kontrollierten Arbeitsblättern, Laborjournalen oder validierten elektronischen Systemen aufgezeichnet werden.
+	Available (verfügbar)	Die Daten müssen für Nachprüfungen, Audits oder Inspektion über die gesamte Lebensdauer des Datensatzes verfügbar sein.

- Müssen definierte Voraussetzungen aufweisen (Validierung, Zugangsrechte, Audit-Trail, Sicherung, ggf. selektiver Zugriff für den Monitor) um vom Sponsor akzeptiert zu werden.
- Falls dies nicht der Fall ist:
 - Prüfer muss einem von ihm unterschriebenen und datierten **zeitnahen Ausdruck** der Quelldaten vorlegen.
 - Je nach Ein-/ Ausschlusskriterien müssen die Ausdrucke unterschiedlich weit zurückreichen (vorher definieren).
 - Ausdruck wird ggf. vom Monitor gegengezeichnet und datiert.
 - Ergänzen sich Papierakte und elektronische Akten, müssen beide zum SDV vorgelegt werden.
- **Achtung!** Das o.a. „Ausdruck-Verfahren“ wird aktuell von Behörden kritisch diskutiert!

ICH E6 (R3) Annex 1

Data Governance

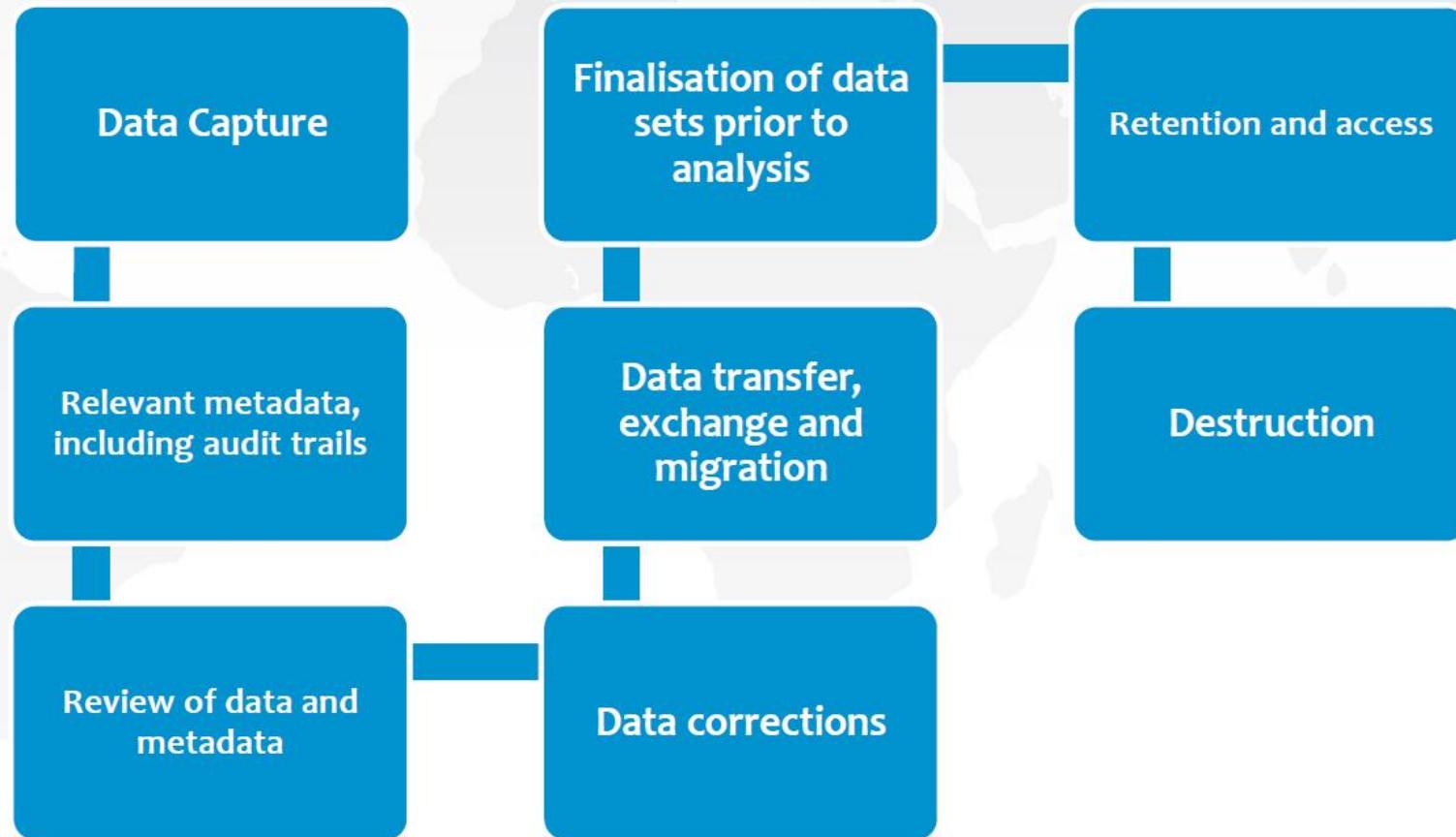
ICH E6(R3) Section	ICH E6(R2) Section
4.1 – Safeguard Blinding in Data Governance	N/A – Major Revamp For both investigators and sponsors
4.2 – Data Life Cycle Elements <ul style="list-style-type: none"> • 4.2.1 Data Capture • 4.2.2 Relevant Metadata, Including Audit Trails • 4.2.3 Review of Data and Metadata • 4.2.4 Data Corrections • 4.2.5 Data Transfer, Exchange and Migration • 4.2.6 Finalisation of Data Sets Prior to Analysis • 4.2.7 Retention and Access • 4.2.8 Destruction 	
4.3 – Computerised Systems <ul style="list-style-type: none"> • 4.3.1 Procedures for the Use of Computerised Systems • 4.3.2 Training • 4.3.3 Security • 4.3.4 Validation • 4.3.5 System Release • 4.3.6 System Failure • 4.3.7 Technical Support • 4.3.8 User Management 	

Data Governance

- Introduced a new section that provides guidance to the responsible parties (i.e., investigators and sponsor) on appropriate management of data integrity to allow accurate reporting, verification and interpretation of clinical trial-related information.
- Defined key processes that should be addressed across the full data life cycle:
 - data protection,
 - management of computerised systems,
 - essential elements such as randomisation, dose adjustments and blinding
 - processes to support key decision making such as data finalisation, unblinding and IDMC activities
- Specified that processes should focus on the criticality of the data and be implemented proportionately and documented appropriately.
- Described data lifecycle elements from data capture to data destruction.
- Clarified the meaning of metadata.

Data Governance (2)

Procedures should be established to cover the full data life cycle.



- Some activities may occur in a different order or in parallel, depending on the trial design, e.g., data transfer.

Data Governance (3)

- Clarified that computerised systems should be fit for purpose, depending on their specific use in the clinical trial.
- Specified that the approach to the management of computerised systems should be proportionate to their importance to participant safety and the reliability of trial results.
- Clarified that responsibilities for computerised systems should be clear and documented.
- Described the elements of computerised system life cycle to be addressed from design to decommissioning.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 March 2023
EMA/INS/GCP/112288/2023
Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials

Adopted by GCP IWG for release for consultation	4 March 2021
Start of public consultation	18 June 2021
End of consultation (deadline for comments)	17 December 2021
Final version adopted by the GCP IWG	7 March 2023
Date of coming into effect	6 months after publication

This guideline replaces the 'Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials' (EMA/INS/GCP/454280/2010).

Um was geht es in der Guideline?

- This guideline will describe some generally applicable principles and definition of key concepts.
- It also covers requirements and expectations for computerised systems, including validation, user management, security, and electronic data for the data life cycle.
- Requirements and expectations are also covered related to specific types of systems, processes, and data.

Zusammenfassung

Praktische Hinweise zur Dokumentation

- Studienteilnahme muß in/auf der Patientenakte vermerkt sein!
 - **Hinweis im Notfall! Hinweis für mitbehandelnde Kollegen!**
 - **Patienten dürfen nicht in zwei klinische Prüfungen gleichzeitig eingeschlossen sein!**
- zu allen (patientenbezogenen) Daten im CRF müssen „Quelldaten“ (i.e. Originaldaten) in der Patientenakte vorliegen.
- CRF-Daten, für die keine Quelldaten erforderlich sind, müssen im Prüfplan aufgelistet sein.
- Befundberichte müssen vom Hauptprüfer/Prüfer/Ärztlichem Mitglied der Prüfgruppe abgezeichnet werden, ggf. auch kommentiert / bewertet werden (Labor!), bevor diese in den CRF eingetragen werden!
- Datenschutzrechtliche Regelungen beachten!

**Niemals zum Sponsor (weder Kopie, noch Original):
Patientenidentifikationsliste, unterschriebene Einwilligungserklärungen,
(ungeschwärzte) Kopien von Patientenakten!**

- alle Unterlagen / Datensätze, die an den Sponsor oder Behörden gesendet werden, müssen **pseudonymisiert** werden!
- Einsichtnahme in Krankenakten, Befunde etc. durch Mitarbeiter und Beauftragte des Sponsors sowie Behörden **nur bei den Studienteilnehmern, die rechtsgültig eingewilligt haben!**
- Ggf. spezielle Techniken bei elektronischen Patientenakten, die keinen selektiven Zugriff ermöglichen.
- **Generell:** Unberechtigten Zugriff auf Patientendaten / Studienpatientendaten / Studiendaten unbedingt verhindern!

- sobald der Patient die Studienteilnahme beendet hat, dürfen Daten, welche **nach diesem Zeitpunkt** liegen, nur mit seiner Einwilligung an den Sponsor übermittelt werden!
- Achtung! **Ärztliche Schweigepflicht** und deren Besonderheiten beachten („über den Tod hinaus“)!
- Vertrauliche Behandlung von **Sponsor-Dokumenten** beachten, z.B. Prüfplan, Investigator's Brochure, Investigator Site File etc.

Was versteht man unter „wesentlichen“ oder „essentiellen“ Studiendokumenten“?

- Unter „**wesentlichen (= essentiellen) Studiendokumenten**“ sind Unterlagen zu verstehen, die einzeln und zusammen eine Bewertung der Durchführung der klinischen Prüfung / Leistungsstudie sowie der Qualität der erhobenen Daten unter Berücksichtigung aller Merkmale der klinischen Prüfung / Leistungsstudie ermöglichen.
- Die Aufbewahrung der essentiellen Studiendokumente erfolgt im sogenannten **Trial Master File**.
- Eine Auflistung der essentiellen Studiendokumente findet sich in den jeweils einschlägigen GCP-Leitlinien bzw. –Normen:
 - ICH E6-GCP-Leitlinie, Appendix C
 - DIN EN ISO 14155, Anhang E
 - ISO 20916, Annex H

Appendix C. ESSENTIAL RECORDS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

C.1 Introduction

C.1.1 Many records are generated before and during the conduct of a clinical trial. The nature and extent of those records generated and maintained are dependent on the trial design, its conduct, application of risk proportionate approaches and the importance and relevance of that record to the trial.

C.1.2 Determining which records are essential will be based on consideration of the guidance in this appendix.

C.1.3 The essential records permit and contribute to the evaluation of the conduct of a trial in relation to the compliance of the investigator and sponsor with Good Clinical Practice (GCP) and applicable regulatory requirements and the reliability of the results produced. The essential records are used as part of the investigator oversight and sponsor oversight (including monitoring) of the trial. These records are used by the sponsor's independent audit function and during inspections by regulatory authority(ies) to assess the trial conduct and the reliability of the trial results. Certain essential records may also be reviewed by the institutional review board/independent ethics committee (IRB/IEC) in accordance with applicable regulatory requirements. The investigator/institution should have access to and the ability to maintain the essential records generated by the investigator/institution before and during the conduct of the trial and retain them in accordance with applicable regulatory requirements.

Essential Records Table

If these trial records are produced, they are considered essential and should be retained (see sections C3.1 and C3.2).

Note: An asterisk () identifies those essential records that should generally be in place prior to the start of the trial (see section C2.5).*

Investigator's Brochure or basic product information brochure (e.g., summary of product characteristics, package leaflet or labelling)*

Signed protocol* and subsequent amendments during the trial

Dated, documented approval/favourable opinion of IRB/IEC of information provided to the IRB/IEC*

IRB/IEC composition*

Regulatory authority(ies) authorisation, approval and/or notification of the protocol* and of subsequent amendments during the trial (where required)

Completed signed and dated informed consent forms

Completed participant identification code list and enrolment log

- Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events (SAEs) and related reports, where required
- Notification by sponsor and/or investigator, where required, to regulatory authority(ies) and IRB(s)/IEC(s) of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) and of other safety information
- Notification by sponsor to investigators of safety information, where required

Interim or annual reports to IRB/IEC and regulatory authority(ies) (where required)

Source records

Anhang E
(informativ)

Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung

Nationale Aufsichtsbehörden dürfen eine Liste der in den Tabellen E.1, E.2 und E.3 angegebenen Dokumente, die an der Prüfstelle oder beim Sponsor aufbewahrt werden sollten, anfordern. Die nachfolgenden Informationen dürfen zwischen den klinischen Prüfungen unterschiedlich sein.

Der Sponsor und der Hauptprüfer/die Prüfstelle sollten Aufzeichnungen über den Aufbewahrungsort ihrer jeweiligen wesentlichen Dokumente aufbewahren. Das Speichersystem (ungeachtet des verwendeten Mediums) sollte die Identifikation der Dokumente erlauben, Angaben zur Versionshistorie liefern und das Durchsuchen und Abrufen ermöglichen.

Je nach den durchgeführten Aktivitäten sind für einzelne klinische Prüfungen unter Umständen zusätzliche Dokumente erforderlich, die in der Liste wesentlicher Dokumente nicht aufgeführt sind. Der Sponsor oder der Hauptprüfer/die Prüfstelle sollten solche Dokumente zu den wesentlichen Dokumenten der klinischen Prüfung hinzufügen.

Tabelle E.1 — Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung vor der klinischen Prüfung

Nr.	Titel des Dokuments	Zweck oder Bemerkung	Akten an der Prüfstelle	Akten beim Sponsor	Verweisung in diesem Dokument
E.1.1	IB	Beschreibt das Prüfprodukt, einschließlich Gebrauchsanweisung für das verwendete Produkt.	X	X	6.5 Anhang B
E.1.2	CIP	Beschreibt Design und Verfahren der klinischen Prüfung.	X	X	6.4 Anhang A
E.1.3	Probe des an dem zu prüfenden Produkt befestigten Etiketts	Zur Überprüfung der korrekten Etikettierung (einschließlich Verpackungsetiketten und Gebrauchsanweisung).	X	X	6.10
E.1.4	Lebenslauf des Hauptprüfers: aktuell, unterschrieben und datiert	Identifiziert den Hauptprüfer. Der Prüfstelle liegen die Lebensläufe der Hauptprüfer der jeweiligen Prüfstellen vor; der Sponsor verfügt über die Lebensläufe aller Hauptprüfer von allen Prüfstellen.	X	X	5.6.2 e) 10.2 a) D.13 c)
E.1.5	Lebensläufe der Mitglieder des Teams an der Prüfstelle: aktuell, unterschrieben und datiert	Identifiziert die Mitglieder des Teams an der Prüfstelle. Der Prüfstelle liegen die Lebensläufe der Mitglieder des Teams an der Prüfstelle vor.	X	X	5.6.2 l) 10.3 b)

Nr.	Titel des Dokuments	Zweck oder Bemerkung	Akten an der Prüfstelle	Akten beim Sponsor	Verweisung in diesem Dokument
E.1.6	Lebensläufe oder andere Dokumente über die Qualifikation aller sonstigen Personen, außer denen in E.1.4 und E.1.5, die wesentlich zur klinischen Prüfung beitragen	Dokumente über die Qualifikation aller sonstigen an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien.	—	X	6.1 9.2.1 9.2.4.3
E.1.7	eine Liste der Hauptprüfer und der Mitarbeiter des Teams an der Prüfstelle an allen Prüfstellen	Zum Dokumentieren, an wen Verantwortungen übertragen wurden, einschließlich der Unterschriften, Titel und Verantwortlichkeiten in der klinischen Prüfung.	X	X	7.2 9.2.1 f) 9.2.4.5 b)
E.1.8	eine Liste der Prüfstellen	Zum Nachweis, wer die klinische Prüfung durchführt einschließlich Namen und Anschriften.	—	X	A.1.4
E.1.9	Benachrichtigung der EK, Schriftverkehr und Stellungnahme oder Zustimmung	Zum Nachweis, dass eine qualifizierte, unabhängige EK die klinische Prüfung überprüft hat.	X	X	5.6.3 7.1 9.2.2 h) 10.4 c)
E.1.10	EK-Abstimmungsliste für die klinische Prüfung	Um zu dokumentieren, dass der Prüfer nicht zu den Abstimmenden zählt (abhängig von regulatorischen Anforderungen).	X	X	5.6.3
E.1.11	Benachrichtigung der Aufsichtsbehörde, Schriftverkehr und Zustimmung (sofern gefordert)	Verifiziert die den Aufsichtsbehörden zur Verfügung gestellten Informationen. Bestätigt die Benachrichtigung oder Zustimmung.	X ^a	X	7.1 9.2.2 g) 9.4
E.1.12	unterzeichnete Vereinbarung zwischen Hauptprüfer(n)/Prüfstelle(n) und Sponsor	Zum Nachweis, dass jede Partei die jeweiligen Verantwortlichkeiten verstanden hat.	X	X	6.9 9.2.1 a)
E.1.13	unterzeichnete Vereinbarungen zwischen Sponsoren und externen Organisationen, z. B. CROs, Hauptlaboratorien	Zum Nachweis, dass jede Partei ihre Verantwortlichkeiten verstanden hat.	—	X	6.9 9.2.1 a)
E.1.14	finanzielle Vereinbarungen, wenn separat von den Vereinbarungen über die Verantwortlichkeiten	Zum Nachweis der finanziellen Vereinbarungen zwischen dem Prüfer/die Prüfstelle und dem Sponsor (kann separat von anderen Dokumenten aufbewahrt werden).	X	X	9.2.2 f)

Annex H

(informative)

Good clinical performance study documentation

Due to the specific nature of IVD medical devices, in order to demonstrate good clinical performance study practices, a distinct and separate set of documentation to that required for other medical devices [such as that described in ISO 14155:—¹⁾, Annex E] has been developed.

The following list describes the type of documentation that can be compiled in order to demonstrate good clinical performance study practices. The specific documents listed below might not apply to all studies, and it might be possible to consolidate information from multiple documents into a single document.

For any of the documentation mentioned in this list, source documents should be maintained throughout the duration of the study.

[Table H.1](#) lists documentation required for different types of studies.

How to use [Table H.1](#):

- Set A refers to studies using leftover/archived specimens or studies where specimens were primarily collected for the purposes of the study and for which the collection procedure pose no additional risks to the subject.
- Set B refers to interventional studies or studies where the specimens were primarily collected for the purposes of the study and for which the collection procedure poses additional risks to the subject.

The columns “Relevant clause set A” and “Relevant clause set B” reference the clauses within this document where the requirements are described.

Table H.1 — Documentation demonstrating good study practice

No.	Documentation	Purpose or comment	Relevant clause (set A)	Reference clause (set B)
H.1	Ethics committee notification, correspondence and opinion/approval	Gives evidence that a qualified, independent ethics committee has reviewed the clinical performance study and is maintaining oversight	4.4 4.5 5.5.3.18 b) 6.2 f) and g) 6.4 7.1 7.2 c) 7.3.2 i) 8.1 b) 1) 8.2 j)	4.4 4.5 5.5.3.18 b) 6.2 f) and g) 6.4 7.1 7.2 c) 7.3.2 i) 8.1 b) 1) 8.2 j) A.2 A.6.1 A.6.2 B.8.11 e) Annex E
H.2	Reports of adverse events, adverse device effects and device deficiencies	Documents the occurrence and resolution of adverse events, adverse device effects and device deficiencies.	4.4 c) G.4	4.4 c) G.4
H.3	Sample of approved informed consent forms, where used, information for the subjects and advertisements, including translations and amendments, if made	Gives evidence of the content of the informed consent forms and of the information provided to the subject during the clinical performance study.	4.5 5.5.3.19 7.3.2 g)	4.5 5.5.3.19 7.3.2 g) A.3 E.2 c) Annex F
H.4	Evidence of informed consent	Verifies that informed consent has been given. This document should remain only at the site.	4.5 7.3.2 g)	4.5 7.3.2 g) Annex F

Definition:

„Trial Master File“ der Prüfstelle, der **alle für den Prüfer / die Prüfstelle relevanten essentiellen Studiendokumente** enthält.

- original unterschriebene und datierte Einwilligungserklärungen
- Muster Patienteninformation (alle Versionen)*
- Prüfplan (unterschrieben, alle Versionen)*
- CRFs (CD-ROM nach Studienabschluß)
- Investigator's Brochure (alle Versionen)*
- Formalien (Lebensläufe, Financial Disclosures, Vertraulichkeitserklärungen der Prüfer, Prüferverträge)*
- Genehmigung der Bundesoberbehörde (Kopie)*
- Versicherungsnachweis (Kopie)*
- Validierungsunterlagen zu digitalen Systemen*

***wichtige Dokumente
vor Studienbeginn!**

- Screening-Log , Enrollment Log
- Subject Identification Log
- Delegation Log, Training Log
- Monitoring-Log
- ggf. Decodierungsumschläge („Notfallkuverts“)
- Drug-/Product-Accountbility Logs
- Laborreferenzwerte/ Ringversuchszertifikate
- Anleitungen, Relevante Korrespondenz
- SAE-Dokumentation (Meldungen, Berichte, Korrespondenz etc.)

- Die **Patientenakten der Prüfungsteilnehmer** (Source Documents) werden gemäß dem Nationalen Recht aufbewahrt: in Deutschland **10** Jahre bzw. für bestimmte Dokumente (z.B. Röntgenbefunde, Bluttransfusionsunterlagen) **30** Jahre.
- Der Investigator Site File wird wie folgt aufbewahrt (jeweils ab Last Patient Out in der Prüfstelle):
 - Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln: **25** Jahre
 - Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten: **10** Jahre bzw. **15** Jahre (Implantate)
 - Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika: **10** Jahre
- **Achtung, Prüfervertrag beachten!** Dieser kann auch längere Aufbewahrungsfristen vorgeben, aber keine kürzeren!

- Die Sponsoren sind gesetzlich verpflichtet, **Zusammenfassungen** der Studienergebnisse (einschließlich laienverständlicher Zusammenfassungen) sowie **komplette Studienabschlußberichte** in vorgegebenen Zeiträumen zu veröffentlichen.
- Inhalte und Struktur sind in Gesetzen / Leitlinien ebenfalls vorgegeben.
- Studien nach Arzneimittelrecht werden über das **Clinical Trial Information System (CTIS)** veröffentlicht:
 - Zusammenfassungen **1 Jahr nach Studienende** (definiert als Last Patient Out)
 - Kompletter Bericht innerhalb von **30 Tagen nach erhaltener Zulassung**
- Studien nach Medizinproduktgerecht werden derzeit über www.circabc.europa.eu veröffentlicht:
 - Zusammenfassungen und kompletter Bericht **1 Jahr nach Studienende** (definiert als Last Patient Out)



2. Durchführung: Monitoring, Audits, Inspektionen



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 klinischen Prüfung / Leistungsstudie gemäß den **regulatorischen Anforderungen** erfolgt,

gewährleistet der **Sponsor** eine **angemessene Überwachung** der Durchführung der klinischen Prüfung / Leistungsstudie.

- Klinische Prüfungen / Leistungsstudien unterliegen der **Überwachung** durch den **Sponsor** und die **zuständigen Behörden**.
- Diese Überwachung ist gesetzlich gefordert und wird hinsichtlich der Durchführung u.a. in den GCP-Leitlinien und –Normen präzisiert.
- Der Sponsor ist für die Einrichtung und Aufrechterhaltung von **Qualitätssicherungssystemen** und **Qualitätskontrollsystemen** begleitet von **schriftlichen SOPs** verantwortlich, um zu gewährleisten, daß die klinischen Prüfungen / Leistungsstudien gemäß **Prüfplan**, **GCP** und den geltenden **gesetzlichen Bestimmungen** durchgeführt, daß die **Daten** dementsprechend erhoben, dokumentiert und berichtet werden und daß der **Patientenschutz** sichergestellt ist.
- Zur Qualitätskontrolle zählt das **Monitoring**, zur Qualitätssicherung das **Audit** (durch den Sponsor).
- Behörden führen zur Überwachung der klinischen Prüfungen / Leistungsstudien **Inspektionen** durch.

- Der Sponsor legt **Ausmaß und Art der Überwachung** auf der Grundlage einer Bewertung fest, die sämtliche Merkmale der klinischen Prüfung berücksichtigt, z.B. **Grad der Abweichung** der Intervention von der normalen klinischen Praxis, **Komplexität**, **Risikobewertung** etc..
- Die Überwachung wird studienspezifisch in sogenannten **Monitoring-** bzw. **Auditplänen** detailliert niedergelegt.
- Monitoring und Audits können im Prüfzentrum entweder **vor Ort** („on-site“) oder **virtuell** („remote“) durchgeführt werden. Zumeist ergibt sich eine Kombination dieser Typen.
- Wiederkehrende Prozesse regelt der Sponsor in sogenannten „**Standard Operating Procedures (SOPs)**“: Eingehende, schriftliche Anweisungen, um die einheitliche Durchführung einer bestimmten Tätigkeit sicherzustellen.
- SOPs sind für die Sponsoren verbindlich, Prüfzentren können von eigenen SOPs profitieren und die Qualität verbessern

Die Überwachung des Fortgangs der klinischen Prüfung sowie die Sicherstellung, daß diese gemäß

- Prüfplan,
- Standardarbeitsanweisungen (SOPs),
- Guter Klinischer Praxis (GCP)
- sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen

durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird.

- Synonym: **CRA** (Clinical Research Associate)
- vom Sponsor benannt / beauftragt
- angemessen ausgebildet und qualifiziert
- sollte **umfassend** vertraut sein mit:
 - Prüfplan
 - Prüfpräparat
 - Informed Consent (Verfahren/Unterlagen)
 - SOPs des Sponsors
 - GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen
 - allen relevanten Details der Studie
- kann beim Sponsor oder einem sog. Auftragsforschungsinstitut (CRO) angestellt sein

Was ist ein „Auftragsforschungsinstitut“? (engl.: *Contract Research Organisation, CRO*)

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

Was ist ein „Monitoring Log“ oder „Site Visit Log“?

- Hierunter versteht man ein Dokument, welches der Sponsor zur Verfügung stellt und welches in der Prüfstelle vorgehalten wird, um die stattgefundenen Monitorbesuche zu dokumentieren.
- Es wird vom Monitor unterzeichnet und in der Regel vom Prüfer/ einem Mitglied der Prüfgruppe gegengezeichnet.

DC00####

Site Visit Log

Site ID.: Principal Investigator (PI): (Name, City, State)

Der Prüfer oder Hauptprüfer muß sicherstellen,

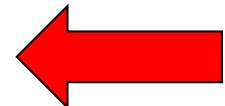
- daß dem Sponsor oder seinem Beauftragten sowohl die **Prüfstelle** einschließlich der beauftragten Laboratorien als auch jede Art von **Daten** im Zusammenhang mit der **klinischen Prüfung / Leistungsstudie** für **Überprüfungen** zugänglich sind.

- *Vor-Ort- / „Remote“- Besuche* der Prüfstelle:
 - *Prestudy Visit*: Vorstellung der Studie, Bewertung der Geeignetheit der Prüfstelle, Einholen von Dokumenten, Einleitung des Vertragsabschlusses etc.
 - *Initiation Visit*: Besprechung von Prüfplan bzw. CRFs, Handhabung der Prüfpräparate/-produkte, Erläuterung der regulatorischen Pflichten, essentielle Studiendokumente (ISF) etc.
 - *Periodic Monitoring Visits*: Source Data Verification, Drug Accountability, Informed Consent, SAE-Forms, Queries, Follow-up-Letter etc.
 - *Close-out Visit*: Vollständigkeit der Dokumente, offene Fragen geklärt, Restmedikation entsorgt, Notfallumschläge übergeben, Archivierung vorbereitet etc.

- *Kommunikation* mit den Zentren, regelmäßige Videocalls / Telefonkontakte
- Erstellung von schriftlichen *Berichten* über alle Kontakte mit den Prüfzentren und Weitergabe an den Sponsor
- Überprüfung der *Dokumentation und Archivierung*
- Überprüfung der *Prüfpräparate / -produkte*, deren Handhabung und Verwendungsnachweise
- Aufdeckung von *Fehlverhalten* und Betrug
- Vorbereitung und Mitwirkung an *Prüfertreffen*
- Unterstützung bei der Vorbereitung von *Audits und Inspektionen*

- Das gesamte Team sollte teilnehmen können!
- Alle wichtigen Details der Studiendurchführung werden durch den Monitor, zumeist durch eine Präsentation, dargestellt und erläutert:
 - Prüfplan und CRF
 - Umgang mit Prüfplanänderungen
 - Investigator's Brochure (IB)
 - Handhabung / Lagerung / Anwendung der Prüfpräparate/-produkte und deren Verwendungsnachweis
 - Aufklärung und Prozess des Einholens der schriftlichen Einwilligungserklärung
 - die wichtigsten gesetzlichen Anforderungen, GCP und Verfahrensanweisungen des Sponsors
 - Besonderheiten der vorliegenden Studie, Prozesse und Abläufe

- Überprüfen der *Patienteneinwilligungserklärungen*
- Überprüfen der *regularien- und prüfplankonformen Studiendurchführung*
- Überprüfen der *CRFs* auf Lesbarkeit, Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität
- *Quelldatenvergleich*, *Source Data Verification (SDV)*: Daten im CRF/ eCRF werden mit den Originaldaten in der Patientenakte nach einem vorgegebenen Schlüssel auf Plausibilität, Vollständigkeit, Richtigkeit und Lesbarkeit überprüft
- Abklären von *Datenmängeln (Query Process)*
- Überprüfen der *SAE-Meldungen*, Identifikation von *übersehenden* SAEs/AEs



- Evtl. Überprüfen der *Randomisierung*
- Check *Prüfpräparate*: Lagerung, Drug/Product Accountability, Management
- Check *Prüferordner (Investigator Site File)*
- Danach: sog. *Follow-up-letter(-mail)* an die Prüfstelle mit zu klärenden Sachverhalten, To Do's, Korrekturen etc.

Prüfer und Sponsor stellen sicher, daß

- alle wichtigen Dokumente vollständig und auf dem neuesten Stand sind,
- alle CRFs vollständig sind,
- alle ausstehenden Rückfragen entschieden sind,
- der aktuelle Stand aller fortdauernden unerwünschten Ereignisse dokumentiert ist,
- Vorkehrungen für das Archivieren und Aufbewahren der Aufzeichnungen getroffen wurden und
- die Entsorgung dokumentiert ist von:
 - Prüfpräparaten /-produkten;
 - verbliebenen Proben (z. B. Blut oder Gewebe);
 - sonstigen klinischen Prüfmaterialien.

- CRFs vollständig dokumentieren
- Patientenakten und andere Originaldokumente bereithalten
- Online-Zugang bei eCRF!
- Prüferordner (ISF) aktualisieren
- Prüfpräparate zugänglich halten, Drug Accountability Listen auf aktuellem Stand (falls zutreffend, Apotheke vorab informieren!)
- Ansprechbarkeit und ausreichend Zeit der zuständigen Prüfer / Study Nurses sicherstellen
- Geeigneten Raum zur Verfügung stellen

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) 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.

- Überprüfung der Durchführung, der Einhaltung des Prüfplans sowie der gesetzlichen Regularien unabhängig von Monitoring und Qualitätskontrolle
- Auditoren sollen ausreichend qualifiziert und von den Funktionseinheiten der klinischen Prüfung unabhängig sein.
- Audit gemäß SOPs des Sponsors bezüglich Inhalt, Form, Häufigkeit und Bericht
- Auditplan orientiert sich an der Bedeutung der Prüfung, dem Risikopotential für die Teilnehmer sowie an aufgetretenen Problemen
- Dokumentation aller Beobachtungen der Auditoren
- Audit-Bericht für die Prüfstelle

„Inspektion“:

eine von einer **zuständigen Behörde** durchgeführte **amtliche Überprüfung**

- von **Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen**, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen
- und die sich in der **Prüfstelle**, in den Einrichtungen des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen befinden können, die nach Ansicht der zuständigen Behörde inspiziert werden sollten;

- Zuständige Bundesoberbehörde (nur bei Arzneimittelstudien)
 - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
 - Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
- Zuständige (Landes-)Behörde
(je nach Bundesland unterschiedlich)

Die mit der Überwachung beauftragten Personen sind befugt,

- Grundstücke, Geschäftsräume, Betriebsräume, Beförderungsmittel und zur Verhütung dringender Gefahr für die öffentliche Sicherheit und Ordnung auch **Wohnräume** zu den üblichen Geschäftszeiten zu **betreten**, zu **besichtigen** sowie in Geschäftsräumen, Betriebsräumen und Beförderungsmitteln zur Dokumentation **Bildaufzeichnungen** anzufertigen, in denen eine Tätigkeit im Rahmen der klinischen Prüfung ausgeübt wird,
- **Unterlagen** über die klinische Prüfung / Leistungsstudie **einzusehen**,
- **Abschriften oder Ablichtungen von Unterlagen** oder Ausdrucke oder Kopien von Datenträgern, anzufertigen oder zu verlangen, **soweit es sich nicht um personenbezogene Daten von Patienten handelt**,
- von natürlichen und juristischen Personen alle erforderlichen **Auskünfte** zu verlangen,
- **vorläufige Anordnungen (z.B. Untersagen der klinischen Prüfung, Schließung der Einrichtung)** zu treffen, soweit es zur Verhütung dringender Gefahren für die öffentliche Sicherheit und Ordnung geboten ist.

Duldungs- und Mitwirkungspflicht:

- Die Inspektion **muß geduldet** werden
- Die Inspektoren **müssen unterstützt** werden

Bei fehlender Kooperation können empfindliche Bußgelder erhoben werden.

Gute Vorbereitung ist unabdingbar!



***2. Durchführung:
Unerwünschte Ereignisse, Sicherheitsberichterstattung
Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln***

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 2

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff...

32. „un erwünschtes Ereignis“ (engl.: „adverse event, AE“)

- jedes nachteilige **medizinische** Vorkommnis,
- das einem **Prüfungsteilnehmer** widerfährt,
- dem ein **Arzneimittel** verabreicht wird,
- und das **nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang** mit dieser Behandlung steht;

- jede(s) **neu auftretende Symptom**, Beschwerde, Erkrankung oder relevante abnorme Laborparameter
- jede klinisch **relevante Verschlechterung** einer vorbestehenden Beschwerde/Begleiterkrankung
- jede **Notwendigkeit einer neuen zusätzlichen Therapie**
- **Unfälle**

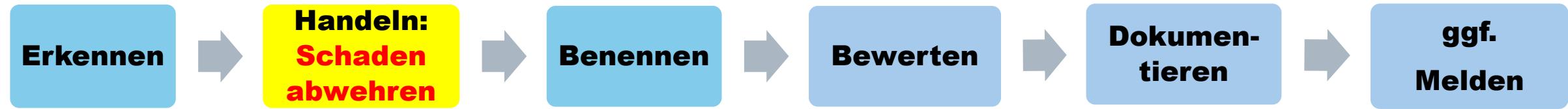
Wichtig:

Die **Beobachtungsperiode** beginnt gemäß Prüfplan in der Regel mit der **Unterschrift des Patienten zur Einwilligung in die Prüfung**.

**Ein Kausalzusammenhang
mit der Applikation eines
Prüfpräparats / Prüfprodukts ist bei
einem unerwünschten Ereignis
irrelevant.**

- **Nebenwirkung** ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- **Unerwartete Nebenwirkung** ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.
- **Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung** ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, deren Art, Schweregrad oder Ergebnis nicht den Referenzinformationen zur Sicherheit entspricht;

Pflichten des Prüfers bei unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen:



- bei jedem Patientenkontakt daran denken!
- Befragen des Studienteilnehmers
- Spontanberichte von Studienteilnehmern und/oder Angehörigen an Prüfer
- Medizinische Untersuchungen
 - z.B. Körperliche Untersuchung
 - z.B. Vitalparameter, EKG, Lungenfunktion
 - z.B. Laborwerte, Ultraschall-, Röntgenuntersuchungen

- **Maßnahmen:**

- Therapie des AEs ? – wenn ja, wie? → Medikation/Therapie benennen!
- Studientherapie verändert ? – wenn ja, wie?
 - keine Änderung (continued, none)
 - Dosisänderung (dose reduced, dose increased)
 - Unterbrechung (drug discontinued and restarted)
 - abgesetzt (discontinued)

- **Kenntnis des Prüfplans ist das A und O!**

- Wann wird eine **Dosisanpassung** (Reduktion/ Steigerung) erforderlich?
(Körpergewicht, Toxizitäten, Kreatinin-Clearance, Leberwerte, Wirksamkeit etc.)
- Was ist die **Dosisobergrenze / -untergrenze**?
- Wie lange darf ich ein Prüfpräparat ggf. **absetzen** bzw. die **Dosis reduzieren**?
- Was sind die **Abbruchkriterien**?
- Was sind die Auslöser / **Risikoschwellen** für definierte Maßnahmen?

- **Grundsatz: Alles tun was getan werden kann, um Gefahr/Schaden vom Patienten abzuwenden!**

- Bei **verblindeten Prüpräparaten / Prüfprodukten** muß der Sponsor ein **Verfahren zur unverzüglichen Entblindung** etablieren, das eine sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der Prüfpräparate ermöglicht.
- Welche Verfahren gibt es?
 - Entblindung Online durch berechtigte Personen (ggf. über eCRF)
 - Decodierungsumschläge („Notfallkuverts“) bei Sponsor und Prüfer
 - „Notfallnummer“ beim Sponsor mit 7/24 Erreichbarkeit zur unverzüglichen Entblindung in Notfallsituationen (selten)

Was müssen Prüfer/Prüfungsteam beachten?

- In der Regel nur im Notfall und bei therapeutischer Konsequenz entblinden! (Es sei denn, im Prüfplan sind weitere Gründe definiert!)
- Wichtig:
 - Kenntnis des jeweiligen Vorgehens/Verfahrens;
 - Verfügbarkeit der Notfallkuverts für das Prüfungsteam (aber: unversehrte Rückgabe der Notfallkuverts nach Studienabschluß, sofern keine Entblindung erforderlich war!)
- Jede vorzeitige Entblindung (auch versehentlich!) muss dokumentiert und unverzüglich dem Sponsor gemeldet werden (Hinweise im Prüfplan beachten!)
- Dokumentation: Notfallkuvert, Patienten-Akte, CRF

- **Bezeichnung (engl: „Term“):** Falls möglich eine Diagnose nennen, auch wenn es eine vorläufige ist.
- Wenn es nicht möglich ist, mehrere Symptome zu einer Diagnose zusammenzufassen, müssen **alle Symptome** als „Unerwünschtes Ereignis“ dokumentiert werden.
- Beispiele:
 - Kopfschmerzen, Nasenlaufen, Augenbrennen: „Schnupfen“
 - Bauchschmerzen, Fieber, Leukozytenanstieg: „Appendizitis“
 - Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz: „Lungenembolie“

- Wer darf in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln unerwünschte Ereignisse bewerten?
 - ärztliche Hauptprüfer / Prüfer
 - Ärztliches Mitglied der Prüfgruppe (Delegation Log beachten!)
- Was wird bewertet?
 - Ist das Ereignis schwerwiegend (engl.: „serious“)
 - Wie ist die Ausprägung (engl.: „severity“)
 - Wie ist der vermutete Kausalzusammenhang (engl.: „causality“)

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 2

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff...

33. „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ (engl.: „serious adverse event, SAE“)

jedes *nachteilige medizinische Vorkommnis, das unabhängig von der Dosis*

- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht,
- zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt,
- zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler führt,
- lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt;

Ausprägung (severity)

- **leicht (mild):** vorübergehend - im allgemeinen werden die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigt
- **mäßig (moderate):** die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens werden beeinträchtigt
- **schwer (severe):** die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens werden verhindert und/oder es resultiert Arbeitsunfähigkeit

Abweichung für onkologische Studien: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

- Kriterien für die standardisierte Klassifizierung von Unerwünschten Ereignissen
- Herausgeber: US National Cancer Institute (NCI)
- Verwendung meist bei onkologischen Studien, aber auch darüber hinaus
- Exakte Einteilung für viele Symptome
- Prinzipiell folgende Level:
1 – mild 2 – moderate 3 – severe 4 - life-threatening 5 - death
- Ab Grad 3 i.d.R. „schwerwiegend“ („serious“)

**Common Terminology Criteria
for Adverse Events (CTCAE)**

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Abweichung für onkologische Studien: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

¹ CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).



Abweichung für onkologische Studien: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Table of Contents

Blood and lymphatic system disorders	4
Cardiac disorders	6
Congenital, familial and genetic disorders	12
Ear and labyrinth disorders	13
Endocrine disorders	15
Eye disorders	18
Gastrointestinal disorders	24
General disorders and administration site conditions	44
Hepatobiliary disorders	48
Immune system disorders	51
Infections and infestations	53
Injury, poisoning and procedural complications	70
Investigations	84
Metabolism and nutrition disorders	91
Musculoskeletal and connective tissue disorders	95
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	103
Nervous system disorders	104
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	114
Psychiatric disorders	115
Renal and urinary disorders	119
Reproductive system and breast disorders	123
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	131
Skin and subcutaneous tissue disorders	142
Social circumstances	150
Surgical and medical procedures	151
Vascular disorders	152

Abweichung für onkologische Studien: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Blood and lymphatic system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm ³ with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm ³ and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					

Abweichung für onkologische Studien: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Mobitz type I	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with a progressively lengthening PR interval prior to the blocking of an atrial impulse. This is the result of intermittent failure of atrial electrical impulse conduction through the atrioventricular (AV) node to the ventricles.					
Myocardial infarction	-	Asymptomatic and cardiac enzymes minimally abnormal and no evidence of ischemic ECG changes	Severe symptoms; cardiac enzymes abnormal; hemodynamically stable; ECG changes consistent with infarction	Life-threatening consequences; hemodynamically unstable	Death
Definition: A disorder characterized by gross necrosis of the myocardium; this is due to an interruption of blood supply to the area.					
Myocarditis	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Severe with symptoms at rest or with minimal activity or exertion; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic support)	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the muscle tissue of the heart.					
Palpitations	Mild symptoms; intervention not indicated	Intervention indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by an unpleasant sensation of irregular and/or forceful beating of the heart.					

Kausalität (causality): Entscheidungshilfen

- Zeitlicher Zusammenhang (zur Einnahme der Prüfmedikation)?
- Bekanntes/erwartetes Reaktionsmuster auf die Prüfmedikation (in Prüfplan / IB aufgeführt?)?
- Reaktion auf das Absetzen der Prüfmedikation (Dechallenge)?
- Reaktion auf Reexposition (Rechallenge)?
- Bisherige Erfahrungen mit der Substanzgruppe?
- Bestätigung durch zusätzliche Befunde (z.B.: Labor)?
- Alternative Ursachen (z.B. Grund- und Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Vorgeschichte, Maßnahmen) wahrscheinlicher?

- **Verdacht auf einen Kausalzusammenhang / associated:**

ein Kausalzusammenhang ist plausibel oder naheliegend; kann nicht ausgeschlossen werden, wenn mehrere Möglichkeiten ursächlich in Frage kommen etc.

- **Kein Verdacht auf einen Kausalzusammenhang / not associated:**

es besteht kein Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit einem Prüfpräparat, z.B. es liegt eine Komplikation/Folge der Grunderkrankung vor, es besteht kein zeitlicher Zusammenhang, es handelt sich um eine interkurrente Erkrankung, ein Unfallgeschehen etc.

- **Gesichert / related:**
plausibler zeitlicher Zusammenhang, keine andere Ursache, Reaktion auf Absetzen, positive Reexposition
- **Wahrscheinlich / probable:**
angemessener zeitlicher Zusammenhang, andere Ursache nicht wahrscheinlich, Reaktion auf das Absetzen
- **Möglich / possible:**
angemessener zeitlicher Zusammenhang, andere Ursache könnte in Frage kommen, Reaktion auf Absetzen unklar
- **Unwahrscheinlich / unlikely:**
zweifelhafter zeitlicher Zusammenhang, andere Ursache plausibel
- **Kein Zusammenhang / not associated:**
gesicherte andere Ursache, kein zeitlicher Zusammenhang

- Was sagt das Gesetz?
 - Der Prüfer zeichnet **alle** unerwünschten Ereignisse auf und dokumentiert sie, außer wenn im Prüfplan etwas anderes vorgesehen ist
- Wo wird dokumentiert?
 - Dokumentation in der **Patientenakte** (Originaldaten, source data)
 - Dokumentation im **CRF** (Studiendaten)

- Ausgang (engl.: „Outcome“):
 - abgeklungen - recovered, resolved
 - mit Folgeerscheinungen - recovered with sequelae
 - weiterbestehend - ongoing, not recovered, persisting
 - Besserung - improved
 - verstorben - died, fatal
 - unbekannt - unknown

„Melden“ von unerwünschten Ereignissen

Gesetzliche Berichtspflichten

- Wer darf in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln unerwünschte Ereignisse melden (unterschreiben)?
 - Ärztliche Hauptprüfer / Prüfer
 - Ärztliches Mitglied der Prüfgruppe (Delegation Log beachten!)
- An wen wird gemeldet?
 - an den Sponsor
- In welchen Fristen wird gemeldet?
 - gemäß der gesetzlichen Vorgaben und/oder
 - gemäß den Vorgaben des Prüfplans

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 41

(2)...Der Prüfer meldet dem **Sponsor** alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei den von ihm im Rahmen der klinischen Prüfung behandelten Prüfungsteilnehmern auftreten, *außer wenn im Prüfplan etwas anderes vorgesehen ist.*

Alle **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** meldet der Prüfer dem **Sponsor**

unverzüglich, jedoch spätestens innerhalb von 24 Stunden, nachdem er von den Ereignissen erfahren hat,

sofern im Prüfplan für bestimmte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine unverzügliche Meldung vorgesehen ist.

Gegebenenfalls übermittelt der Prüfer dem Sponsor einen Folgebericht, der es dem Sponsor ermöglicht einzuschätzen, ob sich das schwerwiegende unerwünschte Ereignis auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der klinischen Prüfung auswirkt.

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 41

(4) Erlangt der Prüfer Kenntnis von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das **nach dem Abschluss der klinischen Prüfung** bei einem der von ihm behandelten Prüfungsteilnehmer eingetreten ist und das **mutmaßlich in einem ursächlichen Verhältnis zu dem Prüfpräparat** steht, meldet er dies **unverzüglich dem Sponsor**.

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 41

(4) Erlangt der Prüfer Kenntnis von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das **nach dem Abschluss der klinischen Prüfung** bei einem der von ihm behandelten Prüfungsteilnehmer eingetreten ist und das **mutmaßlich in einem ursächlichen Verhältnis zu dem Prüfpräparat** steht, meldet er dies **unverzüglich dem Sponsor**.

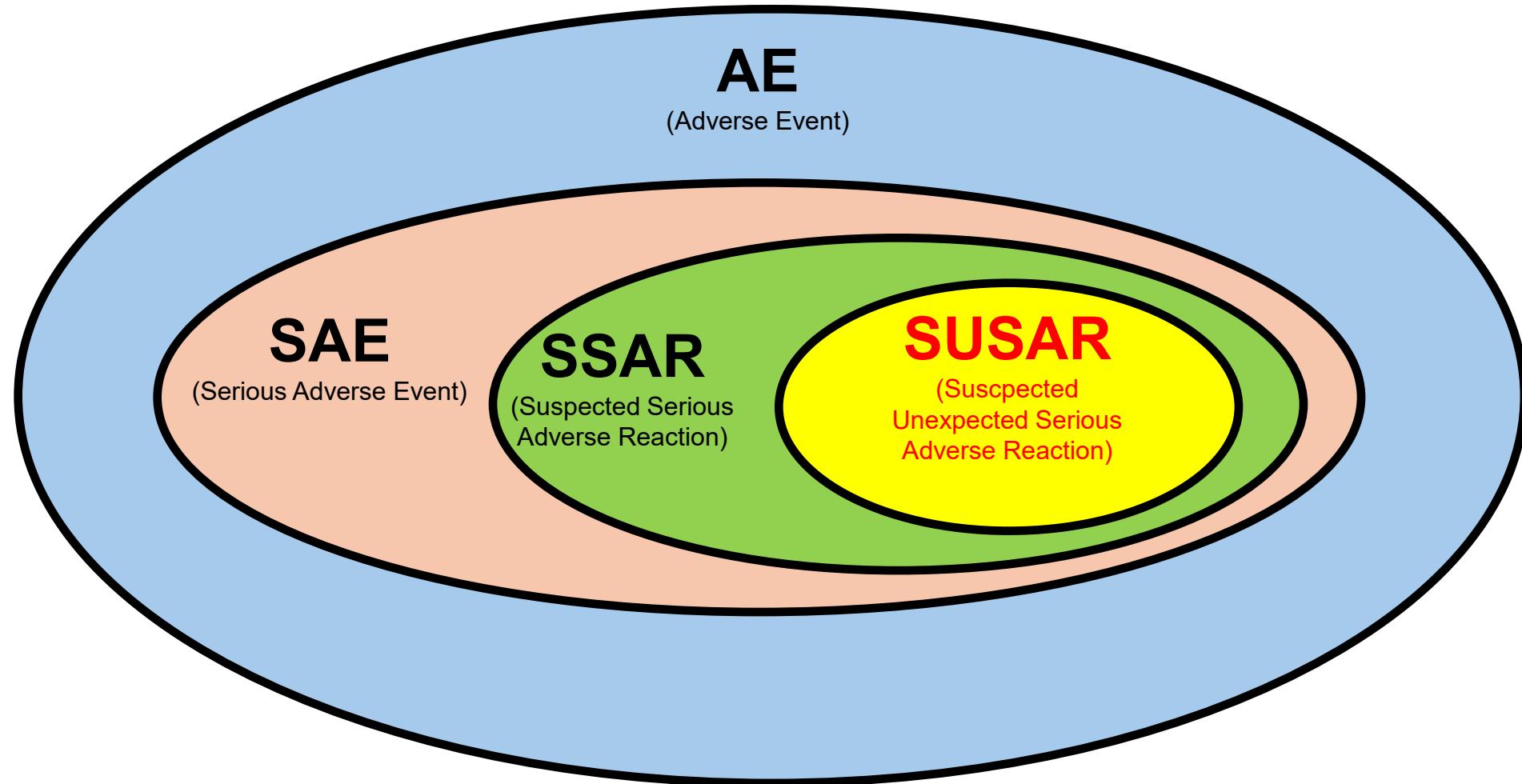
Was ist ein „Adverse Event of Special Interest“?

- Hierbei handelt es sich um ein unerwünschtes Ereignis, welches zwar nicht die Kriterien für ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erfüllt, **gemäß Prüfplan** dennoch **unverzüglich und/oder in definierten Fristen gemeldet** werden muß.
- Beispiel: Bilirubinerhöhung > 2mg%

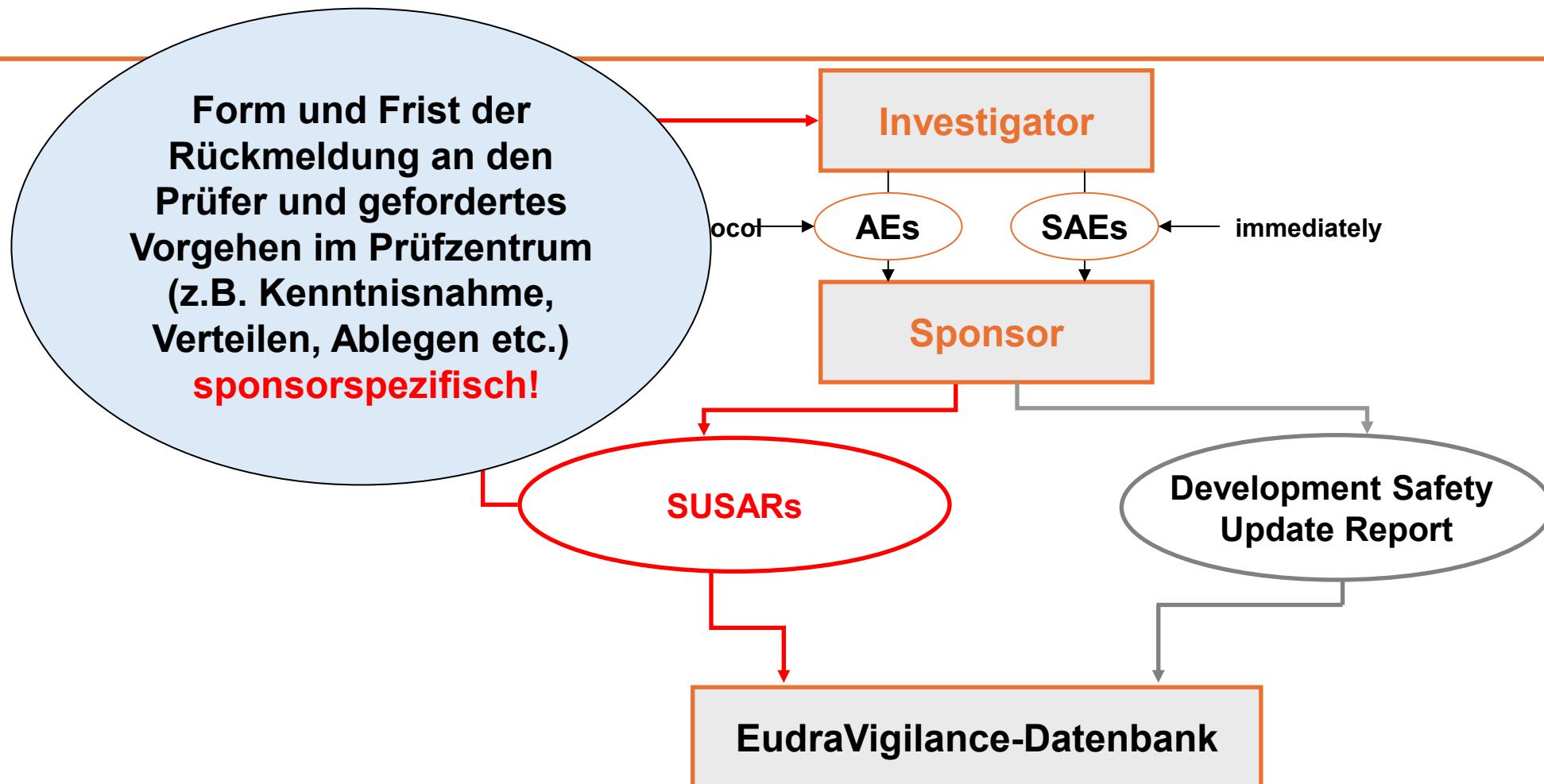
„Melden“ von unerwünschten Ereignissen Gesetzliche Berichtspflichten

VO (EU) Nr. 536/2014 Art. 41

1) Der Prüfer zeichnet alle unerwünschten Ereignisse oder abnormalen Laborwerte auf, die im Prüfplan als **kritisch für die Sicherheitsbewertung** bezeichnet sind, dokumentiert sie und **meldet sie an den Sponsor** gemäß den Berichtspflichten und **innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen**.



S uspected	(Verdachtsfall)
U nexpected	(unerwartete)
S erious	(schwerwiegende)
A dverse	(unerwünschte)
R eaction	(Arzneimittelwirkung)



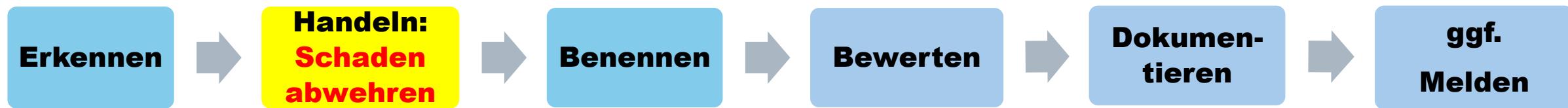


2. Durchführung:
Unerwünschte Ereignisse, Sicherheitsberichterstattung
Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten und
Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika



Was sind die Unterschiede zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln?

- Die Begriffsbestimmungen unterscheiden sich
- Es bestehen **zusätzliche** Dokumentations- und Meldepflichten
- Nur („genehmigte“) ärztliche **Hauptprüfer/Prüfer** dürfen bewerten und melden
- Die Kausalitätsbewertung unterscheidet sich
- Ansonsten sind die Prozesse weitgehend gleich:



Verordnung (EU) 2017/745 Artikel 2 Nr. 57

MDR

„Unerwünschtes Ereignis“ (engl: „adverse event“) bezeichnet

- 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,

aus wenn diese **nicht mit dem Prüfprodukt zusammenhängen**

Verordnung (EU) 2017/746 Artikel 2 Nr. 60

IVDR

„Unerwünschtes Ereignis“ bezeichnet

- ein nachteiliges medizinisches Ereignis,
- eine nicht sachgerechte Entscheidung zum Patientenmanagement
- 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 Produkt für Leistungsstudien zusammenhängen

Verordnung (EU) 2017/745 Artikel 2 Nr. 58

MDR

„Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ (engl.: „serious adverse event“) bezeichnet ein unerwünschtes Ereignis, das eine der nachstehenden Folgen hatte:

- a) Tod,
- b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des Prüfungsteilnehmers, 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 Beeinträchtigungen oder Geburtsfehler

MDR

Verordnung (EU) 2017/746 Artikel 2 Nr. 61

IVDR

„Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ bezeichnet ein unerwünschtes Ereignis, das eine der nachstehenden Folgen hatte:

- a) eine Entscheidung zum Patientenmanagement, die zum Tod oder zu einer unmittelbar lebensbedrohenden Situation für die Testperson oder zum Tod ihrer Nachkommen geführt hat,
- b) Tod, ...

Verordnung (EU) 2017/746 Artikel 2 Nr. 61

IVDR

...c) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands der **Testperson oder des Empfängers der getesteten Spenden oder Materialien**, 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,...

...d) Fötale Gefährdung, Tod des Fötus oder kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen oder Geburtsfehler.

IVDR

Verordnung (EU) 2017/745 Artikel 2 Nr. 59

MDR

„**Produktmangel**“ (engl.: „*device deficiency*“) bezeichnet
eine Unzulänglichkeit bezüglich Identifizierung, Qualität, Haltbarkeit,
Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistung
eines **Prüfprodukts**,
einschließlich Fehlfunktionen, Anwendungsfehlern oder Unzulänglichkeit der vom
Hersteller bereitgestellten Information

Verordnung (EU) 2017/746 Artikel 2 Nr. 62

IVDR

„Produktmangel“ bezeichnet

eine Unzulänglichkeit bezüglich Identifizierung, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistung

eines Produkts für Leistungsstudien,

einschließlich Fehlfunktionen, Anwendungsfehlern oder Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Information

MPDG § 63 Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers

(1) Der **Prüfer oder Hauptprüfer** meldet dem **Sponsor** sonstigen klinischen Prüfung

1. **unverzüglich**

Was bedeutet „unverzüglich“?

- **Unverzüglich bedeutet im juristischen Sinne: „ohne schuldhaftes Zögern“.**
- **In der Praxis wird in der Regel ein Zeitraum von 24 Stunden nach Bekanntwerden akzeptiert.**

a) jedes **schwerwiegende unerwünschte Ereignis** im Sinne des Artikels 2 Nummer 58 der Verordnung (EU) 2017/745 sowie

b) jeden **Produktmangel** im Sinne des Artikels 2 Nummer 59 der Verordnung (EU) 2017/745, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können, ...

MPDG § 63 Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers

Medizin-
produkte

(1) Der **Prüfer oder Hauptprüfer** meldet dem **Sponsor** einer klinischen Prüfung oder sonstigen klinischen Prüfung

2. entsprechend der **zeitlichen Vorgaben des Prüfplans** jede Art von **unerwünschten Ereignissen** im Sinne des Artikels 2 Nummer 57 der Verordnung (EU) 2017/745.

MPDG § 63 Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers

In-vitro-Diagnostika

(2) Der Prüfer oder Hauptprüfer meldet dem Sponsor einer Leistungsstudie

1. unverzüglich

- a) jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Sinne des Artikels 2 Nummer 62 der Verordnung (EU) 2017/746 sowie
- b) jeden Produktmangel im Sinne des Artikels 2 Nummer 62 der Verordnung (EU) 2017/746, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können, ...

MPDG § 63 Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers

In-vitro-Diagnostika

(2) Der Prüfer oder Hauptprüfer meldet dem Sponsor einer Leistungsstudie

2. entsprechend der zeitlichen Vorgaben des Prüfplans jede Art von unerwünschten Ereignissen im Sinne des Artikels 2 Nummer 60 der Verordnung (EU) 2017/746.

- Prüfer und Hauptprüfer tragen dafür Sorge, dass **Prüfprodukte, die im Verdacht stehen, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis verursacht zu haben, nicht verworfen werden**, bevor die Bewertung der zuständigen Bundesoberbehörde abgeschlossen ist. Dies schließt nicht aus, dass sie das Prüfprodukt dem Hersteller oder Sponsor zum Zwecke der Untersuchung überlassen.
- Treten während einer klinischen Prüfung, Leistungsstudie oder einer sonstigen klinischen Prüfung Umstände auf, die die **Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, der Anwender oder Dritter beeinträchtigen** können, ergreifen der Sponsor sowie der **Prüfer oder Hauptprüfer**, der die klinische Prüfung, die Leistungsstudie oder die sonstige klinische Prüfung durchführt, **unverzüglich alle erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen, um die Prüfungsteilnehmer, Anwender oder Dritte vor unmittelbarer oder mittelbarer Gefahr zu schützen.**

- *Unerwünschte Wirkung des Produkts (adverse device effect, ADE):*
 - Unerwünschtes Ereignis **in Zusammenhang** mit dem Gebrauch eines Prüfprodukts
- *Schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (serious adverse device effect, SADE):*
 - Unerwünschte Wirkung des Produkts, die durch die typischen Folgen für ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** gekennzeichnet ist.
- *Unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (unanticipated serious adverse device effect, USADE):*
 - Schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der **aktuellen Risikobewertung nicht identifiziert** wurde.

Bezug zur Prüfung / Relation to investigation:

ja / yes

möglich / possible

nein / no

Medizinische Prozedur / Medical procedure



Medizinprodukt / Medical device



Was kommt bei CE-gekennzeichneten Medizinprodukten/IVDs dazu?

Die Begriffsbestimmungen und Meldepflichten
gemäß der Medizinprodukte-Anwendermelde-
und Informationsverordnung (MPAMIV)

Nur bei CE-zertifizierten
Medizinprodukten!



Bundesgesetzblatt Jahrgang 2021 Teil I Nr. 19, ausgegeben zu Bonn am 27. April 2021

833

Verordnung
zur Anpassung des Medizinproduktrechts
an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746
(Medizinprodukte-EU-Anpassungsverordnung – MPEUAnpV)¹

Vom 21. April 2021

Es verordnet auf Grund

- des § 88 Absatz 1 Satz 1 Nummer 7 des Medizinproduktrechts-Durchführungsgesetzes vom 28. April 2020 (BGBl. I S. 960) das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit und mit dem Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat,
- des § 137h Absatz 2 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, der durch Artikel 1 Nummer 66 des Gesetzes vom 16. Juli 2015 (BGBl. I S. 1211) eingefügt worden ist, das Bundesministerium für Gesundheit im Benehmen mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung,

rium für Arbeit und Soziales und mit dem Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat:

Artikel 1
Verordnung
über die Meldung von
mutmaßlichen schwerwiegenden
Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum
Informationsaustausch der zuständigen Behörden
(Medizinprodukte-Anwendermelde- und
Informationsverordnung – MPAMIV)

Abschnitt 1
Anwendungsbereich;
Meldeverfahren

DIVE BRIEF

Medtronic warns European healthcare providers of safety problem in defibrillators

Published July 15, 2022



Ricky_Zipp
Reporter

 **HEALTHCARE DIVE**

Get the Daily Dive newsletter from Healthcare Dive

From health admin to policy & reg to hospital admin, the Daily Dive newsletter will keep you up-to-speed on the latest industry news and trends.

[Sign Up for Free](#)

Get the free newsletter

Subscribe to MedTech Dive for top news, trends & analysis

[Sign up](#)

MOST POPULAR

 [Medtronic recalls over](#)

14 Deaths Connected to Latest Abbott HeartMate Recall

Long-term buildup of biomaterials can obstruct the device, making it less effective at helping the heart pump blood.



Amanda Pedersen

April 16, 2024

⌚ 2 Min Read



Abbott's HeartMate 3 system is designed to take over the pumping function of the left ventricle, the main pumping chamber of the heart. The device diverts blood from the weakened left ventricle and propels it into the aorta, helping to circulate blood throughout the body. IMAGE COURTESY OF ABBOTT VIA MD+DI ARCHIVES



Editors' Choice



M&A

Is More M&A in J&J's Future?

APR 16, 2024



SPONSORED CONTENT ▶ X
Non-Cytotoxic Epoxy Resists Medical

Recalled heart devices had limited clinical testing, study finds

Just 30 of 157 heart devices with Class I recalls underwent premarket clinical testing, according to a study published in the Annals of Internal Medicine.

Published Sept. 24, 2024



Elise Reuter
Reporter



MEDTECH DIVE

**Be the smartest medtech leader
in the room**

Join the thousands of medtech leaders who read MedTech Dive's Daily Dive to stay on the pulse of the latest medtech news and what it means for the industry.

[Get the Free Newsletter](#)

Get the free newsletter

Subscribe to MedTech Dive for top news, trends & analysis

Work email address

[Sign up](#)

MOST POPULAR

Was versteht man unter einem „Vorkommnis“ bei Medizinprodukten?

Verordnung (EU) 2017/745 Artikel 2 Nr. 64

MDR

„Vorkommnis“ (engl.: „incident“) 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.

Verordnung (EU) 2017/746 Artikel 2 Nr. 67

IVDR

„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 **einen Schaden infolge einer medizinischen Entscheidung oder einer Maßnahme, die auf der Grundlage der von dem Produkt gelieferten Informationen oder Ergebnisse getroffen bzw. nicht getroffen wurde.**

Was ist ein „mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis“ gemäß den Regularien in Deutschland (MPAMIV § 2)?

Ergänzend zu Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/745 und Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/746 bezeichnet im Sinne dieser Rechtsverordnung der Ausdruck

„mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis“

- ein 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 das **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 einer anderen Person** oder
 3. eine **schwerwiegende Gefahr** für die **öffentliche Gesundheit**.

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.

Achtung: In Einrichtungen > 20 Mitarbeiter (z.B. Kliniken) erfolgt u.U. Koordination durch den den „**Beauftragten für die Medizinproduktesicherheit**“ (vgl. § 6 MPBetreibV)!

Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen: www.bfarm.de

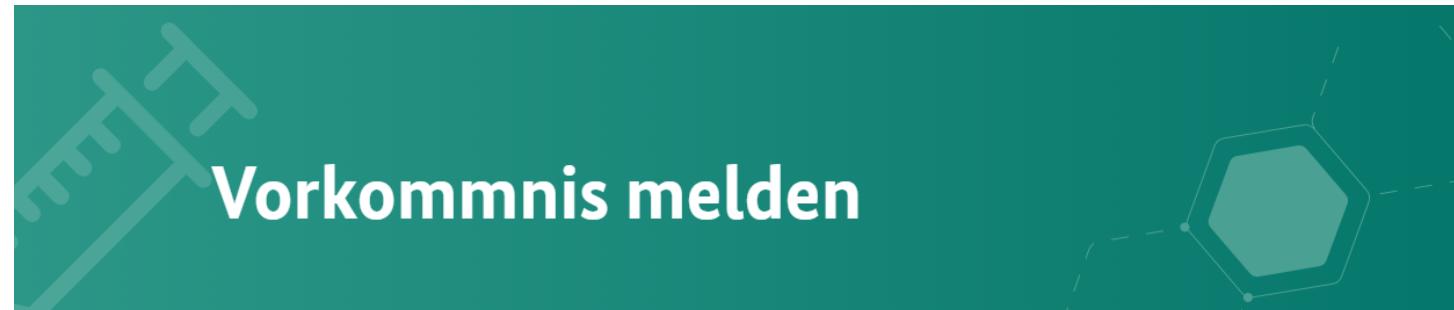
 Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

SUCHE ENGLISH PRESSE KONTAKT TWITTER LEICHTE SPRACHE GEBÄRDENSPRACHE

Arzneimittel [Medizinprodukte](#) Kodiersysteme Bundesopiumstelle Das BfArM Aktuelles

Medizinprodukte im Überblick → Schließen 

Regulatorischer Rahmen	Aufgaben des BfArM	Meldungen und Maßnahmen
Basisinformationen	Klinische Prüfungen und Leistungsstudien	 Vorkommnis melden
Gesetze und Verordnungen	Risikobewertung	 SAEs und DDs melden
Institutionen	Abgrenzung/Klassifizierung	 Rückruf melden
Europa und EUDAMED	Sonderzulassungen	Übersicht Meldewege
	DiGA und DiPA	Maßnahmen von Herstellern
	DMIDS	
	Weitere Aufgaben	
	Coronapandemie	



Home > ... > Meldungen und Maßnahmen > Vorkommnis melden

Hersteller und Bevollmächtigte

Vorkommnismeldung durch Hersteller und Bevollmächtigte

Weiter

Anwender, Betreiber und Händler

Meldeformular und weitere Informationen

Weiter



Home > ... > Vorkommnis melden > Melden durch Anwender, Betreiber und Händler

Vorkommnismeldung

Sie möchten eine Meldung zu einem Vorkommnis abgeben?

[Online-Meldeformular](#)

Was passiert mit Ihrer Meldung? – Nach Ausfüllen und Absenden des Formulars erhalten Sie eine Bestätigung per E-Mail, dass Sie die Meldung eingereicht haben. In der Anlage dieser E-Mail finden Sie eine Kopie der von Ihnen eingereichten Daten als HTML-Datei.

Sie möchten Ihre Meldung offline abgeben? – Laden Sie hierzu bitte das Meldeformular herunter und füllen es aus. Sollten PDF-Dokumente nicht in Ihrem Browser angezeigt werden, speichern Sie die Datei bitte lokal (rechter Mausklick auf Formular und "Ziel speichern unter" wählen). Bitte füllen Sie das PDF-Formular in jedem Fall elektronisch aus und senden es uns – wie im Formular angegeben – zu. Handschriftliche Eintragungen oder Scans ausgedruckter Formulare erschweren und verzögern unsere Weiterverarbeitung.

[PDF-Meldeformular](#)

[Hinweise](#)

Wichtiger Hinweis

Bitte senden Sie die betreffenden Medizinprodukte oder Probenmaterialien grundsätzlich nicht an das BfArM. Heben Sie die Produkte/Probenmaterialien bitte für eine eventuelle Untersuchung durch den Hersteller auf. Bitte geben Sie auch dann eine Meldung ab, wenn Sie keinen Zugriff auf das Produkt haben. Siehe auch § 72 Abs. 5 MPDG.

Weitere Informationen zu den Aufgaben des BfArM in Bezug auf → [Risikobewertung](#)

Wissenswertes für Anwender

Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen: www.bfarm.de

Formblatt für die Meldung von Vorkommnissen durch Betreiber und Anwender sowie Patienten oder deren Angehörige nach den §§ 3 und 4 der Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV)

Adressat

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Telefax: 0228/207 5300

Melder-Information

Meldung erstattet von (Krankenhaus, Praxis, Apotheke etc.)
*Melder

*Strasse
*PLZ
*Ort
*Kontaktperson
*Telefon der Kontaktperson
Fax der Kontaktperson
*E-Mail der Kontaktperson
Datum der Meldung
2022-09-14

Meldung

Hersteller
*Herstellername
*Herstelleradresse
*Postleitzahl
*Ort

Produkt
*Handelsname des Medizinprodukts
Modell oder Katalognummer
Art des Produkts
Seriennummer(n)
Chargennummer(n)
Ort des Vorkommnisses

Patient/in
Patienteninitialen
Geburtsjahr
Geschlecht
keine Angabe

Datum des Vorkommnisses
*Beschreibung des Ereignisses:

Absenden **Zurücksetzen**

* Diese Felder werden benötigt.

Zusammenfassung: Meldung von mutmaßlich schwerwiegenden Vorkommnissen in klinischen Prüfungen / Leistungsstudien:

- Nur erforderlich bei **CE-zertifizierten** Medizinprodukten / IVDs!
- Meldung gemäß MPAMIV: **unverzüglich** durch **Hauptprüfer / Prüfer** an die **Bundesoberbehörde** (BfArM)
- Meldung elektronisch über Homepage BfArM oder schriftlich
- Meldung **zusätzlich** zur SAE-Meldung / Produktmangelmeldung (welche an den **Sponsor** erfolgt)!
- In Einrichtungen > 20 Mitarbeiter (z.B. Kliniken) erfolgt u.U. Koordination durch den den „**Beauftragten für die Medizinproduktesicherheit**“.

- **Routineanwendung** (CE-gekennzeichnete Medizinprodukte/IVDs):

➤ Mutmaßlich Schwerwiegende Vorkommnisse *unverzüglich* an BfArM/PEI

- **Klinische Prüfung, sonstige klinische Prüfung bzw. Leistungsstudien:**

➤ SAEs *unverzüglich* an Sponsor

➤ Produktmängel, die zu SAEs *hätten führen können*, *unverzüglich* an Sponsor

➤ Achtung! Bei **CE-zertifizierten** Medizinprodukten / IVDs **zusätzlich** mutmaßliche schwerwiegende Vorkommnisse *unverzüglich* an BfArM/PEI!