

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 114 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-025	Week 12	Yes	-	17:04	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	15:28	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-026	Day 0	Yes	-	10:45	LCL RIGHT	No: NO TREATMENT
						LCL LEFT	No: NO TREATMENT
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	16:52	LCL RIGHT	No: NO TREATMENT WANTED
						LCL LEFT	No: NO TREATMENT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	13:51	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 115 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-026	Week 8	Yes	-	15:05	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	15:02	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	11:25	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-027	Day 0	Yes	-	11:10	LCL RIGHT	No: NO TREATMENT OF CANTHUS
						LCL LEFT	No: NO TREATMENT OF CANTHUS
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	09:22	LCL RIGHT	No: NO TREATMENT WANTED
						LCL LEFT	No: NO TREATMENT WANTED

- : not applicable,

¹if completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 116 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-027	Week 3	Yes	-	09:22	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	11:52	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	09:50	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	11:22	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	11:55	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 117 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-028	Day 0	Yes	-	10:35	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	10:22	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	10:20	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	14:25	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	10:26	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,
¹ If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 118 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-028	Week 12	Yes	-	10:26	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	10:35	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-029	Day 0	Yes	-	13:21	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
		Week 3				PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
			Yes	-	17:13	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
		Week 6				PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
			Yes	-	17:00	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 119 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-029	Week 8	Yes	-	17:05	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	16:58	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	14:44	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-030	Day 0	Yes	-	18:20	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	17:52	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 120 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-030	Week 3	Yes	-	17:52	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	14:22	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	13:10	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	14:32	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	12:12	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 121 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-031	Day 0	Yes	-	11:33	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	17:22	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	15:25	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	16:45	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	13:21	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹if completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 122 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-031	Week 12	Yes	-	13:21	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	16:32	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-032	Day 0	Yes	-	14:21	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	13:20	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	12:55	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 123 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-032	Week 8	Yes	-	10:00	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	12:32	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	13:18	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-033	Day 0	Yes	-	10:43	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	14:55	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 124 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-033	Week 3	Yes	-	14:55	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	13:25	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	10:45	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	09:43	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	10:45	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 125 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-034	Day 0	Yes	-	14:05	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 3		Yes	-	13:52	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 6		Yes	-	12:25	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 8		Yes	-	11:30	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 12		Yes	-	12:41	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹if completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 126 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-034	Week 12	Yes	-	12:41	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	13:43	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-035	Day 0	Yes	-	10:00	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	12:35	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	10:25	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 127 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-035	Week 8	Yes	-	09:10	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	09:30	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	09:38	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-036	Day 0	Yes	-	15:22	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	12:22	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 128 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-036	Week 3	Yes	-	12:22	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	14:53	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	13:30	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	11:29	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	11:29	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 129 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-037	Day 0	Yes	-	13:21	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	15:25	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	15:15	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	18:40	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	17:30	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes

- : not applicable,
¹if completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 130 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-037	Week 12	Yes	-	17:30	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	14:28	LCL RIGHT	Yes
						LCL LEFT	Yes
						PR RIGHT	Yes
	03-038					PR LEFT	Yes
		Day 0	Yes	-	11:06	LCL RIGHT	No: BOTOX
						LCL LEFT	No: BOTOX
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	09:02	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	18:05	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
						LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 131 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-038	Week 8	Yes	-	10:55	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	15:55	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	09:06	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-039	Day 0	Yes	-	13:05	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	16:25	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 132 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-039	Week 3	Yes	-	16:25	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	14:23	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	12:15	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	10:36	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	12:16	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 133 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-040	Day 0	Yes	-	15:52	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	13:22	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	14:32	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	13:00	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	12:17	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 134 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-040	Week 12	Yes	-	12:17	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	12:59	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-041	Day 0	Yes	-	12:20	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	11:02	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	11:23	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 135 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-041	Week 8	Yes	-	09:55	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	09:58	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	10:03	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	03-042	Day 0	Yes	-	13:50	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 3	Yes	-	12:52	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 136 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-042	Week 3	Yes	-	12:52	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 6	Yes	-	12:40	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 8	Yes	-	12:05	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 12	Yes	-	16:16	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	15:14	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 137 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-043	Day 0	Yes	-	16:22	LCL RIGHT	No: NOT WANTED
						LCL LEFT	No: NOT WANTED
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 3		Yes	-	11:42	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 6		Yes	-	11:00	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 8		Yes	-	17:30	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
	Week 12		Yes	-	13:53	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable

- : not applicable,

¹If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 18.2: Cutometer measurement (process)

Part 138 of 138

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Measurement performed?	Date of measurement ¹	Start time of measurement	Test field/ area	Measurement of test field performed?
Mara Graz	03-043	Week 12	Yes	-	13:53	PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes
		Week 16	Yes	-	11:58	LCL RIGHT	Not applicable
						LCL LEFT	Not applicable
						PR RIGHT	Yes
						PR LEFT	Yes

- : not applicable,

¹ If completion date is unequal visit date

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 19: Aesthetic effect in follow up phase

Part 1 of 1

Center	Site ID / Screening No.	Visit	Are there any aesthetic effects present?	Reason not done
Dermatology and venerology clinic	01-008	Week 24	No	-
	01-009	Week 24	No	-
	01-010	Week 24	Yes	-
		Week 36	No	-
	01-017	Week 24	No	-
	01-020	Week 24	No	-
	01-021	Week 24	No	-
Yuvell fine aesthetics	02-022	Week 24	Yes	-
		Week 36	No	-
	02-023	Week 24	Yes	-
		Week 36	No	-
	02-025	Week 24	Yes	-
		Week 36	Yes	-
	02-027	Week 24	Yes	-
		Week 36	No	-
	02-028	Week 24	Yes	-
		Week 36	Yes	-
	02-033	Week 24	Yes	-
		Week 36	No	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Adverse events

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 1 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-001	No	-	-	-	-	-	-
	01-002	No	-	-	-	-	-	-
	01-003	Yes	01	HEMATOMA LEFT CANTHAL AREA	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Left Lateral Canthal Lines

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-003	01	Mild	No	15MAR2019: 12:00	53	-	Resolved	05APR2019	74	Time unknown	Definite

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-001	-	-	-	-	-	-
01-002	-	-	-	-	-	-
01-003	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	Yes: DUE TO PERSONAL REASONS PATIENT WITHDREW CONSENT AFTER VISIT 4

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 2 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-004	No	-	-	-	-	-	-
	01-005	No	-	-	-	-	-	-
	01-006	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-004	-	-	-	-	-	-
01-005	-	-	-	-	-	-
01-006	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 3 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-007	No	-	-	-	-	-	-
	01-008	No	-	-	-	-	-	-
	01-009	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-007	-	-	-	-	-	-
01-008	-	-	-	-	-	-
01-009	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 4 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-010	No	-	-	-	-	-	-
	01-011	No	-	-	-	-	-	-
	01-012	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-010	-	-	-	-	-	-
01-011	-	-	-	-	-	-
01-012	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 5 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-013	No	-	-	-	-	-	-
	01-014	No	-	-	-	-	-	-
	01-015	Yes	01	ACUTE HERPES SIMPLEX LABIALIS	Infections and infestations	Oral herpes	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-015	01	Mild	No	05MAR2019	29	Time unknown	Resolved with sequelae	31MAR2019	55	Time unknown	Unlikely

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-013	-	-	-	-	-	-
01-014	-	-	-	-	-	-
01-015	01	Unlikely	Dose Not Changed	None	No	Yes: SINGLE EVENT, VERY SMALL SCAR ON THE UPPER LIP. THE SCAR IS THE SEQUELAE

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 7 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-019	No	-	-	-	-	-	-
	01-020	No	-	-	-	-	-	-
	01-021	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-021	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-019	-	-	-	-	-	-
01-020	-	-	-	-	-	-
01-021	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 6 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-016	Yes	01	HEMATOMA RIGHT LCL IMD AREA	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Right Lateral Canthal Lines
	01-017	No	-	-	-	-	-	-
	01-018	Yes	01	ACUTE GASTROENTERITIS	Infections and infestations	Gastroenteritis	Not applicable	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-016	01	Mild	No	06FEB2019	2	Time unknown	Resolved	25FEB2019	21	Time unknown	Definite
01-017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-018	01	Mild	No	12MAR2019: 15:00	36	-	Resolved	18MAR2019	42	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-016	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
01-017	-	-	-	-	-	-
01-018	01	Not related	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 8 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-022	No	-	-	-	-	-	-
	01-023	No	-	-	-	-	-	-
	01-024	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-023	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01-024	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-022	-	-	-	-	-	-
01-023	-	-	-	-	-	-
01-024	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 9 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Dermatology and venerology clinic	01-025	No	-	-	-	-	-	-
Yuvell fine aesthetics	02-001	Yes	01	HAEMATOMAE AT RIGHT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Right Lateral Canthal Lines
			02	HAEMATOMAE AT LEFT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Left Lateral Canthal Lines

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
01-025	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-001	01	Moderate	No	06DEC2018	43	Time unknown	Resolved	10JAN2019	78	Time unknown	Not related
	02	Moderate	No	06DEC2018	43	Time unknown	Resolved	10JAN2019	78	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
01-025	-	-	-	-	-	-
02-001	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
	02	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 10 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-002	Yes	01	NEUROPATHIA VESTIBULARIS RIGHT	Infections and infestations	Vestibular neuritis	Not applicable	-
	02-003	Yes	01	HAEMATOMAE AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
			02	PLANNED SHOULDER OP RIGHT ARM	Surgical and medical procedures	Shoulder operation	Not applicable	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE? Yes, In-patient or prolonged hospitalization	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-002	01	Severe	No	14FEB2019	113	Time unknown	Resolved	18FEB2019	117	Time unknown	Unlikely
02-003	01	Mild	No	25OCT2018	1	Time unknown	Resolved	05NOV2018	12	Time unknown	Not related
	02	Moderate	No	13NOV2018	20	Time unknown	Resolved with sequelae	13NOV2018	20	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-002	01	Unlikely	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
02-003	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
	02	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 11 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-003	Yes	03	HAEMATOMAE AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-004	Yes	01	HAEMATOMAE AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-005	Yes	01	HAEMATOMAE AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-003	03	Mild	No	16NOV2018	23	Time unknown	Resolved	30NOV2018	37	Time unknown	Not related
02-004	01	Mild	No	25OCT2018	1	Time unknown	Resolved	30OCT2018	6	Time unknown	Not related
02-005	01	Moderate	No	25OCT2018	1	Time unknown	Resolved	08NOV2018	15	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-003	03	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-004	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-005	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 12 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-005	Yes	02	HAEMATOMAE AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-006	Yes	01	COMMON COLD	Infections and infestations	Nasopharyngitis	Not applicable	-
	02-007	Yes	01	COMMON COLD	Infections and infestations	Nasopharyngitis	Not applicable	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-005	02	Mild	No	19NOV2018	26	Time unknown	Resolved	03DEC2018	40	Time unknown	Not related
02-006	01	Mild	No	25NOV2018	18	Time unknown	Resolved	27NOV2018	20	Time unknown	Not related
02-007	01	Mild	No	05DEC2018	21	Time unknown	Resolved	10DEC2018	26	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-005	02	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-006	01	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
02-007	01	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 13 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-007	Yes	02	SINUS INFECTION	Infections and infestations	Sinusitis	Not applicable	-
	02-008	Yes	01	HAMATOMAE AT RIGHT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Right Lateral Canthal Lines
			02	HAEMATOMAE AT LEFT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Left Lateral Canthal Lines

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-007	02	Mild	No	13DEC2018	29	Time unknown	Resolved	21DEC2018	37	Time unknown	Not related
02-008	01	Mild	No	23JAN2019	1	Time unknown	Resolved	03FEB2019	12	Time unknown	Not related
	02	Mild	No	23JAN2019	1	Time unknown	Resolved	03FEB2019	12	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-007	02	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
02-008	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
	02	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 14 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-009	No	-	-	-	-	-	-
	02-010	Yes	01	ACID REFLUX	Gastrointestinal disorders	Gastroesophageal reflux disease	Not applicable	-
			02	BIRCH ALLERGY	Immune system disorders	Seasonal allergy	Not applicable	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-010	01	Mild	No	01MAR2019	38	Time unknown	Ongoing	-	-	-	Not related
	02	Mild	No	01MAR2019	38	Time unknown	Ongoing	-	-	-	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-009	-	-	-	-	-	-
02-010	01	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
	02	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 15 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-010	Yes	03	MENISCUS PARTIAL RUPTURE LEFT KNEE	Injury, poisoning and procedural complications	Meniscus injury	Not applicable	-
	02-011	No	-	-	-	-	-	-
	02-012	Yes	01	HAEMATOMAE AT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE? Yes, In-patient or prolonged hospitalization	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-010	03	Moderate	-	21MAR2019	58	Time unknown	Resolved	21MAR2019	58	Time unknown	Not related
02-011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-012	01	Mild	No	24JAN2019:12:00	1	-	Resolved	30JAN2019	7	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-010	03	Not related	Dose Not Changed	Concurrent Procedure	No	No
02-011	-	-	-	-	-	-
02-012	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 16 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-013	Yes	01	SINUSITIS	Infections and infestations	Sinusitis	Not applicable	-
	02-014	No	-	-	-	-	-	-
	02-015	Yes	01	HAEMATOMA RIGHT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-013	01	Mild	No	19MAR2019	55	Time unknown	Resolved	27MAR2019	63	Time unknown	Not related
02-014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-015	01	Mild	No	25JAN2019: 8:00	2	-	Resolved	04FEB2019	12	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-013	01	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
02-014	-	-	-	-	-	-
02-015	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 17 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-016	No	-	-	-	-	-	-
	02-017	Yes	01	SWELLING AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site swelling	At test area/field	Perioral rhytids
			02	HAEMATOMA AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-017	01	Mild	No	25JAN2019	2	Time unknown	Resolved	28JAN2019	5	Time unknown	Probable
	02	Mild	No	25JAN2019	2	Time unknown	Resolved	29JAN2019	6	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-016	-	-	-	-	-	-
02-017	01	Probable	Dose Not Changed	None	No	No
	02	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 18 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-018	Yes	01	HAEMATOMA RIGHT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-019	No	-	-	-	-	-	-
	02-020	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-018	01	Mild	No	30JAN2019: 8:00	2	-	Resolved	07FEB2019	10	Time unknown	Not related
02-019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-018	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-019	-	-	-	-	-	-
02-020	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 19 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-021	Yes	01	HAEMATOMA LEFT SIDE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	Just around test area/field (<= 2 cm from test area/field)	Perioral rhytids
	02-022	No	-	-	-	-	-	-
	02-023	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-021	01	Mild	No	30JAN2019:13:00	1	-	Resolved	11FEB2019	13	Time unknown	Not related
02-022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-023	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-021	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-022	-	-	-	-	-	-
02-023	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 20 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-024	Yes	01	HAEMATOMA RIGHT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-025	No	-	-	-	-	-	-
	02-026	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-024	01	Mild	No	30JAN2019	1	Time unknown	Resolved	16FEB2019	18	Time unknown	Not related
02-025	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-026	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-024	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-025	-	-	-	-	-	-
02-026	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 22 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-028	Yes	03	HAEMATOMA LEFT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-029	No	-	-	-	-	-	-
	02-030	Yes	01	HAEMATOMAE AT INJECTION SITES	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-028	03	Moderate	No	22MAR2019	51	Time unknown	Resolved	29MAR2019	58	Time unknown	Not related
02-029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-030	01	Mild	No	01FEB2019: 8:00	2	-	Resolved	11FEB2019	12	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-028	03	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-029	-	-	-	-	-	-
02-030	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 21 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-027	No	-	-	-	-	-	-
	02-028	Yes	01	HAEMATOMA LEFT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
			02	HAEMATOMA RIGHT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-027	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02-028	01	Mild	No	31JAN2019:21:00	1	-	Resolved	11FEB2019	12	Time unknown	Not related
	02	Mild	No	25MAR2019	54	Time unknown	Resolved	30MAR2019	59	Time unknown	Not related

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-027	-	-	-	-	-	-
02-028	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
	02	Definite	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 23 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-030	Yes	02	COMMON COLD	Infections and infestations	Nasopharyngitis	Not applicable	-
	02-031	Yes	01	HAEMATOMA AT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-032	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-030	02	Mild	No	13MAR2019: 8:00	42	-	Resolved	17MAR2019	46	Time unknown	Not related
02-031	01	Mild	No	01FEB2019: 8:00	2	-	Resolved	05FEB2019	6	Time unknown	Not related
02-032	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-030	02	Not related	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
02-031	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-032	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 24 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Yuvell fine aesthetics	02-033	Yes	01	HAEMATOMA AT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Perioral rhytids
	02-034	No	-	-	-	-	-	-
Mara Graz	03-001	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
02-033	01	Mild	No	31JAN2019:18:00	1	-	Resolved	16FEB2019	17	Time unknown	Not related
02-034	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
02-033	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
02-034	-	-	-	-	-	-
03-001	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 25 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-002	No	-	-	-	-	-	-
	03-003	No	-	-	-	-	-	-
	03-004	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-002	-	-	-	-	-	-
03-003	-	-	-	-	-	-
03-004	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 26 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-005	No	-	-	-	-	-	-
	03-006	No	-	-	-	-	-	-
	03-007	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-005	-	-	-	-	-	-
03-006	-	-	-	-	-	-
03-007	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 27 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-008	No	-	-	-	-	-	-
	03-009	No	-	-	-	-	-	-
	03-010	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-008	-	-	-	-	-	-
03-009	-	-	-	-	-	-
03-010	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 28 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-011	Yes	01	EDEMA RIGHT CANTHAL LINES, INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site oedema	At test area/field	Right Lateral Canthal Lines
			02	EDEMA LEFT CANTONAL LINES	General disorders and administration site conditions	Injection site oedema	At test area/field	Left Lateral Canthal Lines
			03	HEMATOMA AT INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Right Lateral Canthal Lines

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-011	01	Moderate	No	25NOV2018	1	Time unknown	Resolved	02DEC2018	8	Time unknown	Definite
	02	Moderate	No	25NOV2018	1	Time unknown	Resolved	02DEC2018	8	Time unknown	Definite
	03	Mild	No	25NOV2018	1	Time unknown	Resolved	02DEC2018	8	Time unknown	Unlikely

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-011	01	Definite	Dose Not Changed	None	No	Yes: EDEMA RESOLVED WITHOUT TREATMENT AFTER 9 DAYS
	02	Definite	Dose Not Changed	None	No	No
	03	Possible	Dose Not Changed	None	No	No

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 29 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-011	Yes	04	HEMATOMA, INJECTION SITE	General disorders and administration site conditions	Injection site haematoma	At test area/field	Left Lateral Canthal Lines
	03-012	No	-	-	-	-	-	-
	03-013	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-011	04	Mild	No	25NOV2018	1	Time unknown	Resolved	02DEC2018	8	Time unknown	Unlikely
03-012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-011	04	Possible	Dose Not Changed	None	No	No
03-012	-	-	-	-	-	-
03-013	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 30 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-014	No	-	-	-	-	-	-
	03-015	No	-	-	-	-	-	-
	03-016	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-014	-	-	-	-	-	-
03-015	-	-	-	-	-	-
03-016	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 31 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-017	No	-	-	-	-	-	-
	03-018	No	-	-	-	-	-	-
	03-019	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-018	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-017	-	-	-	-	-	-
03-018	-	-	-	-	-	-
03-019	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

croma

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 32 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-020	Yes	01	EDEMA AT INJECTION SITE RIGHT	General disorders and administration site conditions	Injection site oedema	At test area/field	Right Lateral Canthal Lines
			02	EDEMA AT INJECTION SITE LEFT	General disorders and administration site conditions	Injection site oedema	At test area/field	Left Lateral Canthal Lines
	03-021	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-020	01	Moderate	No	26NOV2018	2	Time unknown	Resolved	02DEC2018	8	Time unknown	Definite
	02	Moderate	No	26NOV2018	2	Time unknown	Resolved	02DEC2018	8	Time unknown	Definite
03-021	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-020	01	Definite	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
	02	Definite	Dose Not Changed	Concomitant Medication	No	No
03-021	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 33 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-022	No	-	-	-	-	-	-
	03-023	No	-	-	-	-	-	-
	03-024	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-023	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-024	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-022	-	-	-	-	-	-
03-023	-	-	-	-	-	-
03-024	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 34 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-025	No	-	-	-	-	-	-
	03-026	No	-	-	-	-	-	-
	03-027	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-025	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-026	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-027	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-025	-	-	-	-	-	-
03-026	-	-	-	-	-	-
03-027	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 35 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-028	No	-	-	-	-	-	-
	03-029	No	-	-	-	-	-	-
	03-030	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-028	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-030	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-028	-	-	-	-	-	-
03-029	-	-	-	-	-	-
03-030	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 36 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-031	No	-	-	-	-	-	-
	03-032	No	-	-	-	-	-	-
	03-033	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-031	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-032	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-033	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-031	-	-	-	-	-	-
03-032	-	-	-	-	-	-
03-033	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 37 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-034	No	-	-	-	-	-	-
	03-035	No	-	-	-	-	-	-
	03-036	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-034	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-035	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-036	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-034	-	-	-	-	-	-
03-035	-	-	-	-	-	-
03-036	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 38 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-037	No	-	-	-	-	-	-
	03-038	No	-	-	-	-	-	-
	03-039	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-037	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-038	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-039	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-037	-	-	-	-	-	-
03-038	-	-	-	-	-	-
03-039	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 39 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-040	No	-	-	-	-	-	-
	03-041	No	-	-	-	-	-	-
	03-042	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-040	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-041	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03-042	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-040	-	-	-	-	-	-
03-041	-	-	-	-	-	-
03-042	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 20: Adverse event characteristics

Part 40 of 40

Center	Site ID / Screening No.	Any AE?	AE #	Adverse event term	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Location related to test field(s)	Location specification
Mara Graz	03-043	No	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Severity/intensity	Serious AE?	Onset date/time	Relative day to start of treatment	Check if start time is unknown	Outcome	End date/time	Relative day to start of treatment	Check if stop time is unknown	Reasonable causal relationship to imd
03-043	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site ID / Screening No.	AE #	Relationship to study procedures	Action taken with imd	Other action taken?	Did the AE led to subject's withdrawal from the trial?	Any comments?
03-043	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 21: Device deficiencies

Part 1 of 5

Center	Site ID / Screening No.	Did a device deficiency occur?	Dd #	Device deficiency description	Nature of deficiency	Date of detection	Start date	Stop date	Action taken with device	Other action taken specification	Is this device deficiency related to ae?	1. AE #	Could device deficiency have led to sa(d)le?	Please choose one that apply and complete SAE page
Dermatology and venerology clinic	01-001	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-002	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-003	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-004	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-005	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-006	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-007	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-008	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-009	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-010	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-011	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-012	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-013	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-014	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-015	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-016	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-017	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-018	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-019	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-020	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-021	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-022	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-023	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

Listing 21: Device deficiencies

Part 2 of 5

Center	Site ID / Screening No.	Did a device deficiency occur?	Dd #	Device deficiency description	Nature of deficiency	Date of detection	Start date	Stop date	Action taken with device	Other action taken specification	Is this device deficiency related to ae?	1. AE #	Could device deficiency have led to sa(d)le?	Please choose one that apply and complete SAE page
Dermatology and venerology clinic	01-024	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	01-025	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-001	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-002	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-003	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-004	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yuvell fine aesthetics	02-005	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-006	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-007	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-008	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-009	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-010	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-011	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-012	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-013	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-014	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-015	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-016	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-017	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-018	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-019	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-020	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-021	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 21: Device deficiencies

Part 3 of 5

Center	Site ID / Screening No.	Did a device deficiency occur?	Dd #	Device deficiency description	Nature of deficiency	Date of detection	Start date	Stop date	Action taken with device	Other action taken specification	Is this device deficiency related to ae?	1. AE #	Could device deficiency have led to sa(d)e?	Please choose one that apply and complete SAE page
Yuvell fine aesthetics	02-022	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-023	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-024	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-025	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-026	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-027	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-028	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-029	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-030	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-031	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mara Graz	02-032	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-033	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	02-034	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-001	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-002	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-003	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-004	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-005	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-006	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-007	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-008	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-009	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-010	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 21: Device deficiencies

Part 4 of 5

Center	Site ID / Screening No.	Did a device deficiency occur?	Dd #	Device deficiency description	Nature of deficiency	Date of detection	Start date	Stop date	Action taken with device	Other action taken specification	Is this device deficiency related to ae?	1. AE #	Could device deficiency have led to sa(d)le?	Please choose one that apply and complete SAE page
Mara Graz	03-011	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-012	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-013	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-014	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-015	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-016	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-017	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-018	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-019	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-020	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-021	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-022	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-023	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-024	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-025	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-026	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-027	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-028	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-029	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-030	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-031	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-032	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-033	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 21: Device deficiencies

Part 5 of 5

Center	Site ID / Screening No.	Did a device deficiency occur?	Dd #	Device deficiency description	Nature of deficiency	Date of detection	Start date	Stop date	Action taken with device	Other action taken specification	Is this device deficiency related to ae?	1. AE #	Could device deficiency have led to sa(d)e?	Please choose one that apply and complete SAE page
Mara Graz	03-034	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-035	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-036	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-037	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-038	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-039	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-040	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-041	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-042	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	03-043	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : not applicable

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Listing 22: Unscheduled visit information

There were two unscheduled visits reported:
Subject 01-024, Visit 3 injection: See Listing 6.1,
Subject 03-020, AE follow up: See Listing 20.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Via Eudralink an:
Dr. Thomas Rappl
thomas.rappl@a1.net
Dr. Sonja Höller
Sonja.Hoeller@croma.at

Datum: 09. Jänner 2020
Kontakt: Dr. Eva Jost
T: +43 505 55-36430 **Fax:** -36409
E-Mail: clinicaltrials@ages.at, eva.jost@ages.at
Unser Zeichen: INS-620000-0378-007

Endbericht einer Inspektion einer klinischen Prüfung nach MPG

Sehr geehrter Herr Dr. Rappl, sehr geehrte Frau Dr. Höller,
anbei übersenden wir Ihnen den Endbericht der Inspektion der klinischen Studie,

„Prospective Open-label, Multicenter Study Evaluating Princess® RICH in Correction of Fine Lines (CPH-401-201364)“

Die im Rahmen des Parteiengehörs übermittelten Stellungnahmen wurden im Endbericht berücksichtigt, und die einzelnen Beobachtungen/Mängel einer erneuten Bewertung unterzogen.

Auf Grund der bei der Durchführung dieser klinischen Studie aufgetretenen kritischen Abweichungen, betreffend die Datumsmanipulationen und die Abgabe von Unterschriften durch Zentrumspersonal für ProbandInnen, wird die Studiendurchführung als nicht im Einklang mit dem MPG und EN ISO 14155:2011 bewertet.

Es sind derzeit keine weiteren Maßnahmen erforderlich, das Verfahren wird eingestellt.
Auf die Möglichkeit einer Re-Inspektion wird hingewiesen.

Für das Bundesamt

Jost Eva
am 9.1.2020

		

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Bericht zur Stellungnahme ☐ / Finalbericht ☒

Allgemeine Informationen zur Inspektion

Details zum Inspektionsverfahren	
Geschäftszahl	INS-620000-378-007
Inspektionsanlass	☐ Routineinspektion ☒ Anlassinspektion
Zuständige beauftragende Behörde	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inspektionsleitung	Dr. Eva Jost
BegleitinspektorIn	DI (FH) Matthias Loibl, MSc
BeobachterIn	n.Z.
Inspektionsbeginn	15.07.2019
Inspektionsende	17.07.2019
Datum Erstbericht	22.08.2019
Datum Eingang der Stellungnahme(n)	15.10.2019, 12.12.2019
Datum Finalbericht	09.01.2020

Inspizierte Studie	
Studientitel	A Prospective Openlabel, Multicenter Study Evaluating Princess® RICH in Correction of Fine Lines (CPH401-201364)
Studiencode	CPH401-201364
Sponsor	Croma Pharma GmbH, Industriezeile 6, 2100 Leobendorf

Inspektionsort	
Einrichtung	Prüfzentrum
Anschrift	Dr. Thomas Rappl, MaRaMedical Aesthetic Research Academy, Kaiser Franz Josef Ka 48, 8010 Graz

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
Allgemeine Informationen zur Studie	6
Detailinformationen zur Inspektion	7
Beobachtungen und Inspektionsmängel	9
1. Administrative Aspekte der Studie	9
a. Organisation / Verantwortlichkeiten	9
b. Qualitätsmanagement	9
2. Dokumentation (Prüfarztordner/Trial Master File)	10
a. Protokoll, Amendments	10
b. Investigators Brochure / Handbuch des klinischen Prüfers	10
c. Patienteninformation und Einverständnis-/Einwilligungserklärung	10
d. (e)CRF	14
e. Verträge und Vereinbarungen	15
f. Qualifikation und Schulung des Personals und Delegation von Verantwortung	15
3. Meldungen	16
a. Meldung Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Meldung, Beendigung)	16
b. Kontakte mit der Ethikkommission, Votum	17
c. Versicherung	17
4. Durchführung der Studie, Compliance	18
a. Rekrutierung	18
b. Randomisierung (IVRS)	18
c. Datenerhebung / Validierung	18
d. Krankenakte, SDV (Ein/Ausschlusskriterien, Zielparameter)	20
5. Vigilanz	31
6. Monitoring & Auditing	31
a. Auswahl des/der Prüfzentrums/ren / Pre -study Visit	32
b. Initiierungsbesuch	33
c. Monitoringbesuche / Zentrumsbetreuung	34
d. Auditing	35
7. Datenmanagement	35
8. Medizinprodukt: Management	35
a. Herstellung	35
b. Konformitätsbewertung	35
c. Technische Dokumentation und Risikomanagement	36
d. Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung	36
e. Versand	36
f. Lagerung	37
g. Inventur/Accountability	37
h. Rücknahme	37
9. Labor	37
10. Archivierung	38
11. Sonstiges	38

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Referenzen

- Medizinproduktegesetz (MPG) Bundesgesetzblatt BGBl. Nr. 657/1996 idgF, zit. „MPG“
- EN ISO 14155:2011 + AC:2011 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis“

Abkürzungen

Die folgenden amerikanischen und europäischen Ausdrücke werden in diesem Bericht synonym verwendet:

Study (USA) = Clinical Investigation (USA) = Clinical Trial (EU) = Klinische Prüfung

Investigational New Drug (USA) = Investigational Medicinal Product (EU) = Prüfpräparat

Drug (USA) = Medicinal Product (EU) = Arzneimittel

Medical Device (EU) = Medizinprodukt

Institutional Review Board (IRB, USA) = Ethics Committee (EC, EU) = Ethikkommission

Datumsformat: Tag – Monat – Jahr

Weiters verwendete Abkürzungen:

AE	Adverse Event
AMD	Amendment
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
CIP	Clinical Investigational Plan
CRA	Clinical Research Associate
(e)CRF	(electronic) Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
DCQ	Data Clarification Query
DGKP	Dipl. Gesundheits- und KrankenpflegerIn
DSGVO	EU-Datenschutz-Grundverordnung
EDC	Electronic Data Capture
LCL	Lateral Canthal Lines
(L)EK	(Leit)Ethikkommission
MUG	Medizinische Universität Graz
GAIS	Global Aesthetic Improvement Scale

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

GCP	Good Clinical Practice
GL	Geschäftsleitung
IB	Investigator's Brochure
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Council on Harmonization
IMD	Investigational Medical Device
n.z.	nicht zutreffend
PI	Principal Investigator
PDR	Protocol Discrepancy Report
PR	Perioral Rhytids
SD(V)	Source Data (Verification)
SOP	Standard Operating Procedure
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Mängelkategorisierung

Abweichungen werden kategorisiert als „*Mängel*“ (M.; critical – major – minor) entsprechend den Definitionen der EMA (siehe unten); oder als „*Kommenta*“ (K), falls nicht referenzierbar. Sie sind im Textfluss kursiv hervorgehoben.

Critical	<u>Definition:</u> Conditions, practices or processes that adversely affect the rights, safety or wellbeing of the subjects and/or the quality and integrity of data. Critical observations are considered totally unacceptable. <u>Possible consequences:</u> Rejection of data and/or legal action required. <u>Remark:</u> Observation classified as critical may include a pattern of deviations classified as major, bad quality of the data and/or absence of source documents. Manipulation and intentional misrepresentation of data belong to this group.
Major	<u>Definition:</u> Conditions, practices or processes that might adversely affect the rights, safety or wellbeing of the subjects and/or the quality and integrity of data. Major observations are serious deficiencies and are direct violations of GCP principles. <u>Possible consequences:</u> Data may be rejected and/or legal action required. <u>Remark:</u> Observations classified as major, may include a pattern of deviations and/or numerous minor observations.
Minor	<u>Definition:</u> Conditions, practices or processes that would not be expected to adversely affect the rights, safety or wellbeing of the subjects and/or the quality and integrity of data. <u>Possible consequences:</u> Observations classified as minor, indicate the need for improvement of conditions, practices and processes. <u>Remark:</u> Many minor observations might indicate a bad quality and the sum might be equal to a major finding with its consequences.
Comments	<u>Definition:</u> The observations might lead to suggestions on how to improve quality or reduce the potential for a deviation to occur in the future.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Version, Datum	EK Votum	Implementierung am Prüfzentrum
ICF 4.0 datiert 10.07.2018	24.07.2018	Initiierung

Detailinformationen zur Inspektion

Verantwortliche Personen für die Studiendurchführung - Sponsor / CRO		
Name	Funktion/Rolle in der inspeziierten Studie	*
Croma Pharma GmbH		
Marivic Narciso	Clinical Project Manager seit Juni 2018	☒
Souyet Chang-Rodriguez	Clinical Project Manager November 2017 – Juni 2018	☐
Dr. Sonja Höller **	Group Lead & Deputy Director Clinical Development April 2018 – November 2018	☒
	Corporate Director Clinical Development seit November 2018	
Dr. Zrinka Ivezić-Schönfeld	Corporate Director Clinical Development November 2017 – November 2018	☐
Tanja Salge	Safety Officer Medical Device	☐
Katharina Botzi	Qualified Person	☐
Marion Pucher	Team Leader GCP	☒
Bioskin GmbH		
Barbara Clajus	Head of Monitoring seit 31.05.2018	☒
Kerstin Scheel	CRA seit 12.06.2019	☐
Vasco Schüller	CRA seit 08.07.2018	☐

* bei Inspektion anwesend ; ** bei Eingangsbesprechung anwesend

Verantwortliche Personen für die Studiendurchführung - Prüfzentrum		
Name	Funktion/Rolle in der inspeziierten Studie	*
Dr. Thomas Rappl	Principal Investigator	☒
Dr. Simone May	Sub Investigator	☐
Barbara Cuno	Study Coordinator	☐

* bei Inspektion anwesend

Inspizierte Bereiche	
*	Inspizierter Bereich
☒	Organisation und Qualitätsmanagement
☒	Dokumentation (Prüfarztordner / TMF)
☒	Meldungen (BASG, Ethikkommissionen, Versicherung)
☒	Durchführung der Studie, Protokollcompliance

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Allgemeine Informationen zur Studie

Details zu Studie	
Studiendesign	Prospektive, mononationale, multizentrische, open label, single arm Studie
Indikation	Korrektur von Mimikfältchen
Prüfprodukt	Princess® RICH (Hyaluronsäure)
Kontrollprodukt	--

Anzahl Prüfzentren	Österreich
	3

Geplante Anzahl StudienteilnehmerInnen	Österreich
	circa 100

Anzahl StudienteilnehmerInnen	Am Prüfzentrum	Österreich
Screened	43	102
Screening Failure	0	0
Aufgenommen/behandelt	43	102
Drop out während Behandlungsphase	0	0
Derzeit in Behandlung	0	12
Studie beendet	43	90

Studienstatus	Am Prüfzentrum	Österreich
Studienstatus	beendet	laufend
First Subject In (Datum)	25.11.2018	25.10.2018
Last Subject Out (Datum durchgeführt * bzw. geplant **)	14.05.2019 *	06.02.2020 **

Ethikkommission	
EK	Ethikkommission des LandesSteiermark bzw. Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz
Kennzahl EK	EK Nr. 30-397 ex 17/18 (EK Medizinische Universität Graz)

Genehmigte Protokollversionen und Amendments			
Version, Datum	EK Votum	BASG	Implementierung am Prüfzentrum
CIP 1.0 datiert 15.05.2018	05.07.2018	18.07.2018	--
CIP 2.0 datiert 19.09.2018	05.10.2018	26.09.2018	Initiierung
CIP 3.0 datiert 26.03.2019	26.04.2019	04.04.2019	--

Genehmigte Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen:

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

☒	Vigilanz
☒	Monitoring und Auditing
☐	Datenmanagement
☒	Medizinprodukt
☐	Labor / Laborproben
☒	Archivierung

* Zutreffendes ankreuzen

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Beobachtungen und Inspektionsmängel

1. Administrative Aspekte der Studie

a. Organisation / Verantwortlichkeiten

Gegenständliche klinische Prüfung wurde von Herrn Dr. Rappl an der von ihm geleiteten MaRa-Medical Aesthetic Research Academy in Graz als Principal Investigator durchgeführt.

Die Schwerpunkte des Institutes sind laut Auskunft des Principal Investigators die Durchführung von plastischen, ästhetischen und rekonstruktiven chirurgischen Eingriffen, sowie von dermatologischen und medizinisch ästhetischen Behandlungen.

Herr Dr. Rappl wurde bei der Studiendurchführung von Frau Dr. May als Sub Investigator und Frau Cuno als Studienkoordinatorin unterstützt.

Es war dies die erste Zusammenarbeit des Prüfzentrums mit dem Sponsor für eine klinische Studie.

Folgende Vertragspartner des Sponsors sind in die Durchführung der gegenständlichen klinischen Studie involviert:

Vertragspartner	Aufgaben
Bioskin GmbH Hamburg, Deutschland	Monitoring, EDC/eCRF, Datenmanagement, Statistik, Report Writing
Sungard Availability Services, USA	Software für eCRF
Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland	Skin Measurements
Quanificare, Sophia Antipolis, Frankreich	Clinical Photography
FGK Pharmakovigilance GmbH, München, Deutschland	Vigilanz

Gegenständliche Inspektion wurde als Anlassinspektion durchgeführt, da das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen vom Sponsor/der CRO am 04.06.2019 über Manipulationen von Datumsangaben durch Zentrumspersonal am Prüfzentrum u.a. in den Quelldaten, im eCRF und bei der Fotokamera informiert worden war (siehe auch Kapitel 4.d. „Krankenakte“).

b. Qualitätsmanagement

Das Prüfzentrum verfügt laut mündlicher Auskunft während der Inspektion über keine Standardarbeitsanweisungen für die Durchführung von klinischen Studien.

Mangel MP01	Das Prüfzentrum verfügt über kein Qualitätsmanagementsystem zur Durchführung von klinischen Prüfungen.
Kategorie	<i>Minor</i>

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Verantwortung	Prüfzentrum
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern

2. Dokumentation (Prüfarztordner/Trial Master File)

a. Protokoll, Amendments

Folgende Protokollversionen sind für gegenständliche klinische Studie entwickelt und von der EK genehmigt worden:

CIP 1.0 datiert 15.05.2018
CIP 2.0 datiert 19.09.2018
CIP 3.0 datiert 26.03.2019

Am Prüfzentrum zur Anwendung kam nur Version 2.0.

Der Prüfarzt unterzeichnete CIP 2.0 am 25.09.2018 und bestätigte mit seiner Unterschrift u.a. die Studie gemäß diesem Prüfplan und gemäß den gesetzlichen Vorgaben durchzuführen.

b. Investigators Brochure / Handbuch des klinischen Prüfers

IB Version 1.0 (undatiert, Freigabeunterschriften 15./16.06.2018) liegt am Prüfzentrum vor, ebenso eine vom PI unterzeichnete Übernahmebestätigung.

c. Patienteninformation und Einverständnis-/Einwilligungserklärung

Am Prüfzentrum zur Anwendung kam ICF Version 4.0 datiert 10.07.2018.

Auf der ersten Seite des ICFs steht Prüfzentrum Medizinische Universität Graz Klinikum für Dermatologie und Venerologie und in Kapitel 14. ist der Datenschutzbeauftragte der MUG genannt.

Während der Inspektion wurden alle unterzeichneten ICFs eingesehen:

ProbandInnen Nummer *	ICF 4.0 – Datum der Unterzeichnung *	Kommentar
03-001	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-002	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-003	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person; Probandin unterzeichnet in Zeile für PI und umgekehrt

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG <i>Prüfzentrum</i>		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

03-004	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-005 03.08.1975 SS	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-006	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-007	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-008	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person. PI unterzeichnet zuerst auf Zeile für Probandin.
03-009	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-010	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-011	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person; Auf dem ICF ist der Vorname mit „Hermine“ angegeben, auf dem ID Form und dem Anamnese Form mit „Nina“
03-012	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-013	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-014	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-015	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-016	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-017	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-018	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-019	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person; Familienname wie SI (laut Auskunft des PIs ist die Probandin eine Angehörige der SI)
03-020	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-021	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-022	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-023	25.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-024	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-025	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

03-026	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-027	29.11.2018 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-028	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-029	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-030	20.01.2019 PI	Datum bei Proband und PI von einer Person
03-031	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-032	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-033	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person; Datum auf Anamnese Protokoll 26.01.2019
03-034	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-035	26.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-036	26.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-037	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person. PI unterzeichnet zuerst auf Zeile für Probandin.
03-038	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-039	26.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-040	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-041	25.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person
03-042	20.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person; Datum auf Anamnese Protokoll 25.01.2019
03-043	26.01.2019 PI	Datum bei Probandin und PI von einer Person

* laut Visit Report vom 25.11.2018 wurden die Nummern für die StudienteilnehmerInnen („Subject Identification Code“) nicht in fortlaufender Reihenfolge vergeben, da „subjects have undergone a site internal prescreening in order to reduce a possible screening failure rate. Therefore, the subjects have received fixed numbers.“ Die Studien-Nummernvergabe für die ProbandInnen wurde somit nicht gemäß Studienprotokoll („A unique 5-digit subject identification code will be assigned to each subject at screening“) durchgeführt und es ist während der Inspektion nicht eindeutig nachvollziehbar, wann, welche ProbandInnen die jeweiligen Nummern erhielten. Siehe auch Kapitel 4.a. „Rekrutierung“.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Mangel MPS02	Die Studien-Nummernvergabe für ProbandInnen („Subject Identification Code“) wurde nicht gemäß Studienprotokoll durchgeführt und ist während der Inspektion nicht eindeutig nachvollziehbar
Kategorie	Major
Verantwortung	Prüfzentrum, Sponsor
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG, Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 8.2.4.1 EN ISO 14155:2011, Art. 8.2.4.5 a. EN ISO 14155:2011, CIP Kapitel 6.3.3 „Subject Identification“
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es wurden keine vorbeugenden Maßnahmen, welche ein Wiederauftreten des Mangels verhindern sollen, übermittelt. Der Mangel bleibt bestehen.

Mangel MPS08	Bezüglich der Einholung der Patienteneinwilligung kommt es zu Abweichungen. a) Keine(r) der StudienprobandInnen datierte die Einwilligungserklärung persönlich. b) Auf der ersten Seite des ICFs ist ein falsches Prüfzentrum angegeben. c) Vereinzelt kommt es zu widersprüchlichen Angaben zwischen ICF und Anamnese Protokoll betreffend Datum der ICF Unterzeichnung bzw. Vorname.
Kategorie	Major
Verantwortung	Prüfzentrum, Sponsor
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG Art. 4.7.2 g. EN ISO 14155:2011, Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 8.2.4.5 a. EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die vom Sponsor beschriebenen Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern. Vom Prüfzentrum wurden bezüglich Teilaspekt a) keine Maßnahmen übermittelt. Diesbezüglich bleibt der Mangel bestehen.

Für StudienprobandInnen, für welche es Datumsmanipulationen betreffend einer Studienvsiste gab, liegen zusätzliche Unterschriften auf Bestätigungen betreffend das Visitendatum vor. Diese Unterschriften wurden mit den ICF Unterschriften verglichen. Für zwei Probandinnen ist es fraglich ob ICF und Bestätigung tatsächlich jeweils von der entsprechenden Person unterzeichnet wurden (03-007 und 03-010). Siehe auch Kapitel 4.d. Krankenakte.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

Mangel MP04	<i>Für zwei ProbandInnen ist es fraglich, ob ihre Unterschriften auf dem ICF bzw. auf einer eingeholten Bestätigung tatsächlich jeweils von ein und derselben Person gegeben wurden.</i>
Kategorie	Major
Verantwortung	Prüfzentrum
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG , Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Von den Inspizierten wurde keine Stellungnahme übermittelt. Auf Grund von weiterführenden Informationen, die dem BASG in der Zwischenzeit übermittelt wurden, hat es sich bestätigt, dass die Unterschriften nicht von den ProbandInnen selbst gegeben worden waren. Deshalb wurde der Mangel entsprechend abgeändert– siehe unten Mangel MP04 (neu) und die Inspizierten zu einer neuerlichen Stellungnahme aufgefordert.

Mangel MP04 (neu)	<i>Für zwei ProbandInnen wurden Unterschriften auf einer eingeholten Bestätigung tatsächlich nicht von diesen selbst, sondern von Zentrumpersonal gegeben.</i>
Kategorie	Critical
Verantwortung	Prüfzentrum
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG , Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen, allerdings liegen dem BASG widersprüchliche Angaben bzgl. der Anzahl der betroffenen ProbandInnen vor (zwei versus eine). Die Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern

d. (e)CRF

In gegenständlicher klinischer Studie kommt ein elektronischer CRF von Bioskin GmbH zur Anwendung. „Completion Guidelines“ in der Version 2.0 (unterzeichnet von Autor und Reviewer von Bioskin am 14.03.2019) und 3.0 (unterzeichnet von Autor und Reviewer von Bioskin am 27.06.2019) wurden dem Inspektorat zur Verfügung gestellt.

Aufforderung zur Stellungnahme Sponsor StS01

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Der Sponsor wird aufgefordert, darzulegen, ob auch eine Version 1.0 der CRF „Completion Guidelines“ erstellt worden war. Falls ja, ist die Version vorzulegen und anzugeben, ob und wann diese dem Prüfzentrum zur Verfügung gestellt wurde.

Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Daraus ergibt sich kein zusätzlicher Mangel.

e. Verträge und Vereinbarungen

Ein „Vertrag über die Durchführung einer klinischen Prüfung“ zwischen dem Sponsor und dem PI ist unterzeichnet vom PI am 08.09.2018 und den Vertretern des Sponsors am 12. bzw. 13.08.2018. Weiters wurde eine „Ergänzungsvereinbarung“ abgeschlossen, in welcher eine „Set-up Fee“ für die Vorbereitung der Studie vereinbart wurde und Korrekturen betreffend Bezeichnung von Prüfzentrum und Prüfarzt durchgeführt wurden. Diese Vereinbarung ist vom PI und einem Vertreter des Sponsors unterzeichnet am 24.01.2019. Zusätzlich unterzeichnet der CEO des Sponsors ohne Datum.

f. Qualifikation und Schulung des Personals und Delegation von Verantwortung

Ein „Site Personnel and Delegation Log“ liegt vor, ebenso wie Lebensläufe und Trainingsdokumentation.

Name/Funktion/ Zeitraum der Studienteilnahme/ Aufgaben *	Lebenslauf	Training
Dr. Thomas Rappl Principal Investigator 24.10.2018 – 1-10 *	30.04.2018 Facharzt für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie	Initiierung Investigator Meeting 08.09.2018 Corneometer/Cutometer 08.09.2018; 16.10.2018 eCRF 13.11.2018 studienpezifisch 15.11.2018 GCP 19.11.2018 Photographie 26.01.2019
Dr. Simone May Sub Investigator 24.10.2018 – 1-10 *	Datum nicht leserlich Ärztin für Allgemeinmedizin (eine Studienteilnahme)	Initiierung Investigator Meeting 08.09.2018 Corneometer/Cutometer 08.09.2018/16.10.2018 eCRF 13.11.2018 studienpezifisch 15.11.2018 GCP 19.11.2018
Barbara Cuno Study Coordinator 25.11.2018 – 12.04.2019 4, 5/1, 6, 7/2, 8 *	12.11.2018 DGKP/OP Schwester	Initiierung ** eCRF 23.11.2018 studienpezifisch 25.11.2018 Online Training 14.-19.11.2018 GCP 19.11.2018 Photographie 26.01.2019

* 1: Assessment of eligibility, 2: ICF procedures, 3: Safety and efficacy assessments, 4: Device accountability, 5: IMD administration, 6: CRF completion, 7: Device measurements, 8: Lab sampling

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

(Urintest), 9: Photo documentation, 10: Recruitment. Handschriftlich ist ergänzt: 5/1: „ only drug storage, preparation of IMP, documentation of administration“, 7/2: „only documentation of data for corneo - and cutometer assessment in worksheet“.

** : Bezüglich der Anwesenheit von Frau Cuno während der Initiierung gibt es widersprüchliche Angaben. Siehe auch Kapitel 6.b. „Initiierungsbesuch“.

Herr Dr. Rappl erklärt, dass dies für ihn die erste Studie als Principal Investigator ist. Weiters erklärt Herr Dr. Rappl, dass er an der Abteilung für Plastische Chirurgie der Medizinischen Universität Graz als Oberarzt tätig ist (50% Verpflichtung) und zum Zeitpunkt der Inspektion dort für eine weitere Studie als Sub Investigator delegiert ist. Er erklärt weiters, dass er auch in der Vergangenheit an der Medizinischen Universität Graz bei klinischen Studien mitgearbeitet hat, aber nicht ausdrücklich als Prüfarzt delegiert war.

Mangel MPG	Während der Inspektion können keine Nachweise vorgelegt werden, die belegen, dass der klinische Prüfer über eine zumindest zweijährige Erfahrung in klinischen Prüfungen verfügt.
Kategorie	Major
Verantwortung	Prüfzentrum, Sponsor
Referenz(en)	§ 64 Abs. 1 Zif. 2 MPG Art. 5.8 EN ISO 14155:2011, Art. 8.2.4.3 a. EN ISO 14155:2011, Art. 9.2 a. EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Mit der vorgelegten Dokumentation wird der Mangel zurückgezogen.

3. Meldungen

a. Meldung Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Meldung, Beendigung)

Die ordnungsgemäße Erstmeldung einer Klinischen Prüfung eines Medizinproduktes gemäß § 40 Abs. 2 MPG wurde mit 18.07.2018 vom BASG bestätigt.

Mit 21.09.2018 wurde die Nicht-Untersagung gegenständlicher klinischer Studie auf der BASG Homepage veröffentlicht.

Am 05.06.2019 wurde die Meldung über einen „ Serious Breach“ am Prüfzentrum Dr. Rappl beim BASG durchgeführt. Dies war der Anlass für gegenständliche Inspektion.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

b. Kontakte mit der Ethikkommission, Votum

Die zuständige Ethikkommission, die Ethikkommission des Landes Steiermark, erklärt in einer EMail datiert 29.05.2018, dass sie die eingereichten Unterlagen erhalten hat, aber entsprechend § 57 Abs. 2 MPG die Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz als ausreichend erachtet.

Die folgende Dokumentation der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz(EK Nr. 30-397 ex 17/18) liegt u.a. am Prüfzentrum vor:

Datum des Dokumentes	Votum/Kenntnisnahme der EK
05.07.2018	Votum gültig bis 05.07.2019: u.a. CIP 1.0 15.05.2018, ICF 1.0 17.05.2018, CRF 15.05.2018, Versicherungsbestätigung 18.05.2018 IB 1.0 "signed" 16.05.2018, ICF Dr. Rappl 2.0 29.05.2018, ICF Dr. Rappl 3.0 25.06.2018
24.07.2018	u.a. ICF Dr. Rappl 4.0 10.07.2018
05.10.2018	u.a. CIP 2.0 19.09.2018, Fragebögen "Subject Treatment Satisfaction" 1.0
22.11.2018	Lebenslauf/Meldung Mitarbeiterin Frau Cuno
31.01.2019	Rekrutierungsschluss
26.04.2019 (fehlende Unterschrift Univ. Prof. Dr. Haas, Unterschrift Univ. Prof. Dr. Dimai liegt vor)	u.a. CIP 3.0 26.03.2019, ICF Addendum Zentrum Rappl 1.0 26.03.2019, ICF Addendum Zentrum Rappl 2.0 10.04.2019
27.06.2019	Zwischenbericht/Verlängerung 24.06.2019
13.06.2019	Kenntnisnahme Serious Breach

c. Versicherung

Eine Versicherungsbestätigung der Zürich-Versicherungs-Aktiengesellschaft, Schwarzenbergplatz 15, 1010 Wien datiert 18.05.2018 mit der Versicherungsscheinnummer 25620677-3 bestätigt eine vorliegende Versicherung gemäß §47 MPG und gemäß §48 MPG für gegenständliche klinische Studie mit dem Gültigkeitsdatum 01.09.2018 bis 01.05.2019 für 100 StudienteilnehmerInnen. Weiters vorliegend ist eine Bestätigung ebenfalls datiert 18.05.2018 mit der Erhöhung der Anzahl an StudienteilnehmerInnen auf 102 und eine weitere ebenfalls datiert 18.05.2018 mit der Verlängerung der Gültigkeit bis 01.03.2020.

Allgemeine Versicherungsbedingungen sind am Prüfzentrum abgelegt.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

4. Durchführung der Studie, Compliance

a. Rekrutierung

Der Prüfarzt erklärt während der Inspektion, dass die Rekrutierung in der MaRa-Medical Aesthetic Research Academy erfolgte, nachdem sich durch Mundpropaganda von RoutinepatientInnen potentielle StudienteilnehmerInnen telefonisch gemeldet hatten. Weiters erklärt der PI, dass telefonisch von der Studienkoordinatorin oder von ihm die generelle Eignung abgefragt, die Studiennummer vergeben und die StudienteilnehmerInnen dann zu einer Visite am Prüfzentrum eingeladen wurden. Laut PI wurden bewusst keine RoutinepatientInnen aufgenommen, da diese üblicherweise in irgendeiner Form vorbehandelt sind. Der PI erklärt, dass für die Rekrutierung Mundpropaganda ausreichend war, da die Teilnahme für die StudienteilnehmerInnen interessant war, da sie für Behandlungen, die sonst kostenpflichtig sind, nichts bezahlen mussten, und so musste keine Werbung verwendet werden.

Es wurden 43 ProbandInnen statt der ursprünglich geplanten 33 ProbandInnen am Prüfzentrum aufgenommen, da die Rekrutierung an den anderen beiden Prüfzentren schlechter als geplant war. Im Vertrag ist diesbezüglich unter §1 Punkt 7. folgendes festgelegt „Das Prüfzentrum/der Prüfarzt wird sich bemühen, insgesamt 33 Personen innerhalb von drei Monaten nach Initiierung der Studie am Prüfzentrum aufzunehmen. Der Rekrutierungszeitraum wird kompetitiv sein. Dies bedeutet, dass die vertragliche Bindung an die vorbezeichnete Höchstzahl der einzuschließenden Personen entfällt.“

Vorliegend ist ein „Subject Screening and Enrollment Log“. Darauf gelistet sind 43 PatientInnen mit „Subject Identification Code“, ICF Datum und Datum des Einschlusses.

Ebenfalls abgelegt ist ein „Subject Identification Log“ und listet die 43 PatientInnen mit „Subject Identification Code“, vollem Namen und Geburtsdatum.

Bezüglich der Vergabe des „Subject Identification Code“ kam es zu Abweichungen siehe auch Kapitel 2.c. „Patienteninformation und Einverständnis-/Einwilligungserklärung“.

b. Randomisierung (IVRS)

In gegenständlicher klinischer Studie wird keine Randomisierung durchgeführt.

c. Datenerhebung / Validierung

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist es laut Prüfplan, die Wirksamkeit und Sicherheit von Princess® RICH, einem Hautfüller, bei der Anwendung in der Korrektur von Mimikfältchen zu zeigen. Untersucht werden soll dabei der Einsatz an den sogenannten lateralen Augerwinkelfalten (Fältchen neben den Augen, umgangssprachlich als „Krähenfüße“ bekannt) und an den Perioralfalten (Fältchen um den Mund, umgangssprachlich als „Raucherfältchen oder Lachfältchen“ bekannt).

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Außerdem soll die Fähigkeit von Princess® RICH zur Verbesserung der Hautfeuchtigkeit, -festigkeit und -elastizität im Bereich der behandelten Haut untersucht werden und die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen pro Teilnehmer erhoben werden, sowie die Meinung des Arztes zur potentiellen ästhetischen Verbesserung eingeholt werden.

Die Hautfeuchtigkeit wird mittels **Corneometer** gemessen und die Hautfestigkeit und -elastizität mittels **Cutometer**. Am Prüfzentrum verwendet wurden ein Corneometer CM825 und ein Cutometer 2mm Gerät beide auf einem Cutometer dual MP 580 (Courage & Khazaka) Gerät.

Ein „Manual Corneometry and Cutometry“ in der Version 1.0 datiert 28.09.2018 liegt vor. Gemäß diesem sind die Geräte kalibriert worden. Bevor die Messung begann, mussten sich die ProbandInnen für mindestens 20 Minuten bei 20 +/- 2 °C und 50 +/- 10% relativer Luftfeuchtigkeit akklimatisieren und während dieser Zeit musste das Gerät bereits eingeschaltet sein und die Umgebungsbedingungen anzeigen.

Für die erforderlichen Umgebungsbedingungen während der Verwendung des Corneometers und des Cutometers wurden dem Prüfzentrum auch ein Klimagerät und ein Luftbefeuchter zur Verfügung gestellt.

Ebenso vorliegend ist ein „Quick reference guide data storage Corneometry/Cutometry“ in der Version 1.0 datiert 11.10.2018 beschreibend wie die Messwerte übergeführt bzw. in ein Excel File gespeichert werden sollen.

Zur Archivierung sollen alle Messungen am Studienende auf einem „hard drive“ (z.B. USB Stick) archiviert werden.

Das Training für Corneometer und Cutometer wurde während der Initiierung mittels WebEx (Bioskin, Hr. Wunderlich) durchgeführt.

Die Patientenzufriedenheit wurde mittels „**Subject's Treatment Satisfaction Questionnaires**“ (Version 1.0 datiert 14.08.2018) erhoben.

Und der Prüfarzt erhob die potentielle ästhetische Verbesserung der Hautfältchen mittels „**Global Aesthetic Improvement Scale** (GAIS)“.

Außerdem erfolgte eine **Fotodokumentation** der behandelten Mimikfältchen.

Die Aufnahmen wurden elektronisch gespeichert und auch an eine vom Sponsor beauftragte CRO zu einer zentralen Auswertung übermittelt (**QuantifiCare/Dermapix**).

Eine „Image Procedure“ in der Version 1.0 datiert 24.08.2018 wurde am Prüfzentrum verwendet. Dem Inspektorat ebenfalls zur Verfügung gestellt wurde die Version 2.0 datiert 13.06.2019. Diese kam am Prüfzentrum nicht mehr zur Anwendung. Vorliegend ist auch ein „Camera Manual“ in der Version 1.0 datiert 09.07.2018, sowie „LifeViz Micro Camera Guidelines – Calibration Check“ in der Version 1.0 datiert 25.01.2019.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

d. Krankenakte, SDV (Ein/Ausschlusskriterien, Zielparameter)

Am Prüfzentrum werden die Krankenakte für RoutinepatientInnen elektronisch geführt. Für die StudienprobandInnen liegt überwiegend Papierdokumentation vor und der PI erklärt, dass die ProbandInnen nicht in der elektronischen Routine-Krankenakte geführt wurden. Elektronisch für die StudienprobandInnen vorliegend auf einem Laptop sind in Excel Form die Daten der Cutometer bzw. Corneometer Messungen bzw. auf einer SD Karte die Fotos der StudienteilnehmerInnen.

Auf einer „Source Data Location List“ als Version 1.0 unterzeichnet am 25.11.2018 ist „Pat. Binder“ für alle Daten angegeben. Mittels handschriftlicher Ergänzungen auf dem Formblatt wurde Version 2.0 am 04.07.2019 erstellt. Nun wurde z.B. für „Subject identification“ auch ein separater Ordner mit Anamnese Protokollen angeführt, für IMD die IMD Formblätter bzw. für Messungen von Cutometer und Corneometer elektronische Files plus Ausdrücke etc...

Vom Sponsor/der CRO wurden den Prüfzentren optional zu verwendende SD-Worksheets zur Verfügung gestellt, welche vom gegenständlichen Prüfzentrum verwendet worden sind. Nach Visiten geordnet sind auf jeweils mehreren Seiten die Daten zu erheben, wobei auf jeder einzelnen Seite die Unterschrift des Pls mit Angabe des Datums und der Zeit gefordert ist.

Während der Inspektion zeigt sich, dass die Datums- und Zeitangaben bei der PI Unterschrift auf den Worksheets in vielen Fällen nicht vom Plselbst dokumentiert wurden, und auch im Hinblick auf andere Zeitangaben auf den jeweiligen Formblättern widersprüchlich/fraglich sind.

Diesbezüglich bestätigt der PI am 10.07.2019 folgendes:

At the end of each page of the worksheet signature, date and time should be documented. There are cases for which the time is earlier as the end time e.g. often on device administration page. Here he entered the time of the start of the assessment. Dr. Rappi confirmed that date and time was entered by Mrs. Cuno and he signed the form and that time documentation was not consequently at the end of the assessment documented on the page.

Mangel MPSG	Die Datums-/Zeitangaben bei den Unterschriften des Pls auf den einzelnen SD-Worksheets sind in vielen Fällen fraglich bzw. im Widerspruch zu anderen Angaben auf den SD-Worksheets und wurden nicht (immer) vom Unterzeichner selbst vorgenommen.
Kategorie	Major
Verantwortung	Prüfzentrum, Sponsor
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG, Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 8.2.4.1 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die in SOP C_CT_MSOP_001_05 „Clinical Investigations of Medical Devices“ (gültig ab 18. Oktober 2019) beschriebenen Co-Monitoringbesuche sind hilfreich um ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern/zu erschweren.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Bei den Ausdrucken der Cuto- und Corneamessergebnissen wurde jeweils handschriftlich hinzugefügt, um welche ProbandIn, welche Visite und welche Messlokalität es sich handelt. Alle Messergebnisse wurden auf die SD Worksheets und in den eCRF übertragen. Die Messergebnisse selbst sind größtenteils nicht unterzeichnet und nicht datiert.

Wie vom Sponsor in der Serious Breach Meldung vom 04.06.2019 mitgeteilt und vom Principal Investigator während der Inspektion bestätigt, kam es zu Manipulation von Datums- und Zeiteinstellungen im Betriebssystem der Fotokamera und im Betriebssystem des Notebooks auf dem die Rohdaten der Cornea und Cutomessungen erstellt und gespeichert wurden. Ebenso wurden vom Prüfzentrum hinsichtlich der Datumsangaben von Visiten in den SD, im eCRF und auf den ID Cards sowie bzgl. der Fotoaufnahmen Falschangaben gemacht. Der Prüfer erklärt, dass diese von der Studienkoordinatorin vorgenommen worden sind, da von ihr aus Versehen für einige StudienprobandInnen ein zu früher Termin (11.02.2019 statt 18.02.2019) vereinbart worden war und dies eine Protokollverletzung im Sinne einer Verletzung der vorgesehenen Visitenintervalle darstellte. Deshalb hatte die Studienkoordinatorin dann die Datumsangaben auf 18.02.2019 geändert, um den Eindruck zu erwecken, dass die Visiten erst am 18.02.2019 stattgefunden hätten, was im Einklang mit den vorgegebenen Visitenintervallen gewesen wäre. Der Audittrail des eCRFs zeigte allerdings, dass die Einträge für den 18.02.2019 dort bereits am 11.02.2019 getätigt wurden.

Bei der stichprobenartigen Überprüfung u.a. der SD, des eCRF, der Metadaten der Dateien mit den Cornea und Cutomessergebnissen und der Fotodateien wurde folgendes festgestellt:

Subject ID	Visite	Datum	Bestätigung
03-007	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 04.06.2019. <i>Fraglich, ob Unterschrift auf der Bestätigung der Unterschrift am ICF entspricht. Siehe Mangel MP04</i>
03-010	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 23.05.2019. <i>Fraglich, ob Unterschrift auf der Bestätigung der Unterschrift am ICF entspricht. Siehe Mangel MP04.</i>
03-014	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 04.06.2019.
03-015	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 14.05.2019.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

03-018	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 04.06.2019.
03-019	Visite 5	10.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 10.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 21.06.2019. Selber Nachname wie SI.
03-021	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 23.05.2019.
03-024	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 06.06.2019.
03-026	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 22.05.2019.
03-027	Visite 5	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 5 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unter zeichnet am 22.05.2019.
03-031	Visite 2	11.02.2019 versus 18.02.2019 *	Bestätigung der Probandin, dass Visite 2 am 11.02.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 14.05.2019.

* Bezüglich des Visitendatums war/ist in den SD, im eCRF und auf den ID Cards sowie bzgl. der Fotoaufnahmen auch der 18.02.2019 dokumentiert.

Weitere Abweichungen:

Subject ID	Visite # und Datum (lt. aktuellen CRF Einträgen)	Abweichung
03-001	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 0203.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-002	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

03-006	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-007	V1, 29.11.2018	eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 29.11.2018 vorgenommen eSignature 19.03.2019 12:40 (laut Audittrail 13:40)
	V2 – 20.12.2018	eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 20.12.2018 vorgenommen eSignature 20.03.2019 18:08 (laut Audittrail 19:08)
	V3, 08.01.2019	eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 07.03.2019 vorgenommen– eSignature 20.03.2019 18:21 (laut Audittrail 19:21)
	V4, 25.01.2019	eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 25.01.2019 vorgenommen eSignature 20.03.2019 18:41 (laut Audittrail 19:41)
	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. *
03-010	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **
03-011	V4, 21.01.2019	Eine der beiden ID Cards für V4, die beide am 21.01.2019 fotografiert wurden, ist nicht in den SD abgelegt.
	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019).
03-013	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-014	V1, 25.11.2018	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 28.11.2018 (für Cutomessung 25.11.2018)

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

	V4, 21.01.2019	Für V4 ist die ID Card nicht in den SD abgelegt. (wie bei Proband 03-023 wurde die Gesichtsfotoaufnahmen aufgrund von Batterieproblemen am 26.01.2019 vorgenommen.) Bestätigung der Probandin, dass Visite 4 am 21.01.2019 stattgefunden hat, ist unterzeichnet am 04.06.2019.
	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **
	V6, 17.03.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 10.07.2019 (für Cutomessung 17.03.2019)
03-015	V4, 21.01.2019	Das Gesichtsfoto wurde laut SB Worksheet am 21.01.2019 um 18:20 gemacht. Laut QuantifiCare Metadaten trägt das Foto die Erstellungszeit 13:54. Die Cutomessung wurde laut eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 18:30 vorgenommen. Laut MS-Excel Datei wurde die Messung jedoch bereits am selben Tag um 14:02 abgespeichert. Die Corneamessung wurde laut eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 18:25 vorgenommen. Laut MS-Excel Datei wurde die Messung jedoch erst am 26.01.2019 um 16:15 abgespeichert.
	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **
03-018	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

03-019	V5, 10.02.2019	Im eCRF wurde am 10.02.2019 durch User „bcuno“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ und am 27.06.2019 auf „10.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. Die Fotos wurden in auf den QuantifiCare server am 10.02.2019 hochgeladen. **
03-020	V4, 21.01.2019	Das Erstellungsdatum der Fotos ist lt. QuantifiCare Metadaten „26.01.2019“. In den SD und im CRF ist allerdings angeführt, dass das Foto am 21.01.2019 aufgenommen wurde. ***
	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019).
03-021	V4, 21.01.2019	Das Gesichtsfoto wurde laut SD-Worksheet eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 15:20 geschossen. Laut QuantifiCare Metadaten trägt das Foto die Erstellungszeit 13:11. Die Cutomessung wurde laut SDworksheet und eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 15:24 vorgenommen. Laut MS-Excel Datei wurde die Messung jedoch bereits am selben Tag um 12:38 abgespeichert. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für Corneamessung ist der 26.01.2019. Das Gesichtsfoto wurde laut SD-Worksheet eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 15:20 aufgenommen. Laut QuantifiCare Metadaten trägt das Foto die Erstellungszeit 13:11. Die Cutomessung wurde laut eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 15:24 vorgenommen. Laut MS-Excel Datei wurde die Messung jedoch bereits am selben Tag um 12:38 abgespeichert. Die Corneamessung wurde laut eCRF Eintrag am 21.01.2019 um 15:22 vorgenommen. Laut MS-Excel Datei wurde die Messung jedoch erst am 26.01.2019 um 17:09 abgespeichert.
	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

		Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **
03-023	V4, 21.01.2019	Ursprünglich war in den SD und im eCRF (durch User trappl) angeführt, dass das Foto am Tage der Visite 4 gemacht wurde, lt. SD um 8:50 Uhr. Am 20.06.2019 erfolgte sowohl in den SD als auch im eCRF die Korrektur, dass das Foto am 26.01.2019 gemacht wurde mit dem Kommentar „because of battery problems (21.1.) the photo had tbe taken on the 26.1.19.“ Die Metadaten der Cuto- und Corneometrie zeigen an, dass diese am 21.01.2019 zw. 08:58 und 09:02 vorgenommen wurden. Von dieser Patientin ist keine unterzeichnete Bestätigung vorliegend, dass sie am 21.01.2019 die Visite hatte und am 26.01.2019 nochmal für die Fotoaufnahmen an das Zentrum kam, obwohl dies als Korrekturmaßnahme beim Meeting am 02.05.2019 beschlossen wurde. Für V4 ist die ID Card nicht abgelegt. Alle eCRF Einträge für diese Visite wurden von Dr. Rappl am 26.01.2019 vorgenommen.
	V5, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-024	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „bcuno“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **
03-026	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „bcuno“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. **

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

03-027	V5, 11.02.2019	Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 16.03.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen sowie das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ist jeweils „18.02.2019“. ***
03-029	V4, 21.03.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 13.04.2019 (für Cutomessung 21.03.2019)
03-031	V1, 25.01.2019	Auf den SD Worksheets ist auf allen Seiten für Visite 1 bei der Unterschrift des PI ursprünglich „20.01.2019“ geschrieben, ebenso bei „Date of Visit“. Dies wurde am 10.07.2019 auf „25.01.2019“ korrigiert. Ebenso sind bei der Unterschrift des PI Zeitangaben zwischen 11:00 und 11:45 angegeben, wobei die Minutenangaben teilweise korrigiert wurden, ohne dass ersichtlich ist von wem, wann und was der ursprüngliche Eintrag war. IMD Administration ist auf dem SD-Worksheet Seite 19 zuerst mit 20.01.2019 dokumentiert, dies wurde am 10.07.2019 auf 25.01.2019 korrigiert (Kit 617). Auf dem Accountability Log ist umgekehrt 25.01.2019 auf 20.01.2019 korrigiert (nicht ersichtlich, wann und von wem). eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 25.01.2019 vorgenommen eSignature 19.03.2019 12:43 (Audittrail 13:43)
	V2, 11.02.2019	Auf den SD-Worksheets ist auf allen Seiten für Visite 2 bei der Unterschrift des PI ursprünglich „18.02.2019“ geschrieben, ebenso bei „Date of Visit“. Dies wurde am 14.05.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert. IMD Administration ist auf dem Worksheet zuerst dokumentiert mit 18.02.2019 und am 14.05.2019 auf 11.02.2019 korrigiert (Kits 623 und 624). Auf dem Accountability Log ist für beide Kits der 18.02.2019 angegeben mit 1mL (624) und 0.5mL (623).
		Im eCRF wurde am 11.02.2019 durch User „trappl“ das Visitendatum „18.02.2019“ eingetragen, welches am 20.06.2019 auf „11.02.2019“ korrigiert wurde. Das MSExcel Dateierstellungsdatum für die Cuto- und die Corneamessungen ist jeweils „18.02.2019“. Das Erstellungsdatum der Fotos (lt. QuantifiCare Metadaten) ebenfalls „18.02.2019“ um 16:39.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

		** eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 11.02.2019 vorgenommen– eSignature 20.03.2019 18:12 (Audittrail 19:12)
	V3, 07.03.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 16.03.2019 (für Cutomessung 07.03.2019) eCRF Einträge v. Dr. Rappl am 07.03.2019 vorgenommen eSignature 20.03.2019 18:31 (Audittrail 19:31)
	V4, 21.03.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 10.07.2019 (für Cutomessung 21.03.2019)
03-033	V2, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-035	V2, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-037	V2, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-039	V2, 17.02.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 02.03.2019 (für Cutomessung 17.02.2019)
03-043	V4, 21.03.2019	MS-Excel Dateierstellungsdatum für Corneamessung 13.04.2019 (für Cutomessung 21.03.2019)

* kein DCQ erstellt, lt. QuantifiCare wurde eine E-Mail am 09.04.2019 versandt

** bzgl. Foto wurde von QuantifiCare ein DCQ erstellt.

*** kein DCQ erstellt, nicht von der QuantifiCare QC entdeckt

Laut schriftlicher Stellungnahme von QuantifiCare während der Inspektion wird nach einem Upload von Fotos auf den QuantifiCare Server eine 100% QC vorgenommen und bei Abweichungen DCQs oder PDRs generiert. Für die Abweichungen hinsichtlich der Fotos bei Visite 5 von Proband 03-007 und bei Visite 4 von Proband 03-020 wurden allerdings keine DCQs erstellt und letztere Abweichung wurde im Rahmen der QC nicht identifiziert.

Bezüglich der Diskrepanzen im eCRF bezüglich der Zeitangaben bei Unterschriften, welche vom System vergeben werden, wenn unterzeichnet wird und welche teilweise im Widerspruch zu den Zeitangaben im Audittrail stehen, wird vom Sponsor folgendes mitgeteilt:

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: **KPAM 378**

Wien, 09.01.2020

The time displayed for eSignature on the eCRF is the local time saved to the database at the time of eSignature. The Audit trail is saved in the database in GMT and then displayed per the users local time when the report is run. It is derived from the GMT based on the current time zone value and because of daylight saving time now in effect in Germany, it is adding that additional hour to GMT.

Mangel MP07	<i>Am Prüfzentrum kam es zu Manipulationen von Datumsangaben in diversen Quelldaten und im eCRFum Protokollverletzungen hinsichtlich des Visitenzeitfensters zu verbergen, u.a. betreffend ProbandInnen 03-007, 03-010, 03-014, 03-015, 03-018, 03-019, 03-021, 03-024, 03-026, 03-027, 03-031.</i>
Kategorie	<i>Critical</i>
Verantwortung	<i>Prüfzentrum, Sponsor</i>
Referenz(en)	<i>§55 Abs. 2 MPG § 56 Abs. 1 MPG , Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 6.8.2 EN ISO 14155:2011</i>
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	<i>Die Stellungnahme und die Meldung an die Behörde werden zur Kenntnis genommen. Die Beurteilung des PI's, dass„die Daten exakt erhoben und abgesehen vom Datum (bei den 11 Patientinnen) liegen keine Fehler in der Datenerhebung vor“ ist für die InspektorInnen aufgrund der nachgewiesenen Manipulationen auf Systemebene nicht verifizierbar.</i>

Mangel MP08	<i>Neben der bestätigten Manipulation von Datumsangaben (siehe MP07), wurde eine Vielzahl weiterer fragwürdiger Dateierstellungszeitpunkte, insbesondere von Corneamessergebnissen festgestellt. Dies beeinträchtigt die Vertrauenswürdigkeit der am Prüfzentrum erhobenen Studiendaten im Gesamten.</i>
Kategorie	<i>Critical</i>
Verantwortung	<i>Prüfzentrum</i>
Referenz(en)	<i>§55 Abs. 2 MPG, § 56 Abs. 1 MPG , Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 6.8.2 EN ISO 14155:2011</i>
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	<i>Die Stellungnahme wird (teilweise) zur Kenntnis genommen. Dass Datum und Uhrzeit der Messungen mittels der Software abgerufen werden können ist schlüssig. Entsprechende Nachweise wurden jedoch nicht beigelegt. Die Erläuterungen zu den von den Visitendaten abweichenden MSExcel Dateierstellungszeitpunkten für die Corneamessungen können basierend auf den während der Inspektion vom</i>

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

	Prüfzentrum auf dem hauseigenen Notebook demonstrierten und von den InspektorInnen eingesehenen und sichergestellten Daten nicht nachvollzogen werden: Bsp: Corneamessung ProbandIn 03001, V5, 17.02.2019:  Cor.03-001.V5 02.03.2019 12:06 Der Mangel bleibt bestehen.
--	--

Mangel MP09	Vereinzelte ID Cards (in Papierform) am Prüfzentrum nicht aufbewahrt.
Kategorie	Minor
Verantwortung	Prüfzentrum
Referenz(en)	§55 Abs. 2 MPG § 56 Abs. 1 MPG , Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 6.8.2 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die vom Sponsor beschriebenen Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern. Vom Prüfzentrum wurden keine Maßnahmen übermittelt. Diesbezüglich bleibt der Mangel bestehen.

Mangel MS10	Der Qualitätskontrollprozess für die in das QuantifiCare System hochgeladenen Fotos weist Lücken auf. a) Eine Abweichung wurde im Rahmen der QC nicht festgestellt (03-020, V4) b) In einem weiteren Fall wurde kein DCQ erstellt (03-007, V5).
Kategorie	Minor
Verantwortung	Sponsor
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG, Art. 8.1 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern

Herr Dr. Rappl bestätigte während der Inspektion, dass Frau Cuno's eCRF Zugang vereinzelt nicht funktionierte und sie dann mit Herrn Dr. Rappl's Benutzerprofil Zugriff nahm.

Die QuantifiCare (Dermapix) Login Seite ermöglicht Internet Browsern die Merkfunktion für Passwörter zu benutzen, sodass nach Eingabe des Benutzernamens das Passwort automatisch eingetragen wird. Dr. Rappl

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

hatte die Merkfunktion des Browsers bestätigt. Frau Cuno und Herr Dr. Rappl hatten beide Zugriff zu dem Studienlaptop.

Mangel MPSI 1	Die Geheimhaltung von personenbezogenen Zugriffsdaten zu Studiensystemen wird am Prüfzentrum nicht gelebt und für das QuantifiCare (Dermapix) System ist die geteilte Verwendung von Benutzerprofilen vereinfacht. a) Die QuantifiCare Webseite ermöglichtes dem Benutzer sein Passwort über die Browserfunktion zu merken. Wenn diese Merkfunktion bestätigt wird, reicht die Eingabe des Benutzernamens aus, um in das System einzusteigen. Die Merkfunktion ist im Browser des Notebooks des Prüfzentrums für Dr. Rappl's Zugriff aktiviert. b) Wie vom Prüfer bestätigt nahm die Studienkordinatorin teilweise über das Benutzerprofil des Principal Investigators Zugriff zum eCRF Folglich ist nicht nachvollziehbar, welche Aktivitäten im QuantifiCare System und im eCRF, die mit dem Zugang des PIs vorgenommen wurden, tatsächlich von diesem persönlich vorgenommen wurden.
Kategorie	Major
Verantwortung	Sponsor und Prüfzentrum
Referenz(en)	§55 Abs. 2 MPG, §56 Abs. 1 MPG; Art. 6.8.1 EN ISO 14155:2011, Art. 6.8.3 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es wurden, abgesehen von „Training“, keine Maßnahmen übermittelt. Beim Design bzw. der Auswahl von Webapplikationen zur Datenerhebung sollte darauf geachtet werden, dass Zugangsdaten vom Webbrowser nicht gespeichert werden können. Der Mangel ist retrospektiv nicht behebbar.

5. Vigilanz

„SA(D)E Completion Instruction“ liegt vor Version als 2.0. Gemäß diesem Dokument musste die SAE Meldung innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden mittels Formblatt „SAE Report Form“ an eine österreichische Fax Nummer erfolgen. Falls das Fax nicht funktionierte, sollte das Formblatt eingescannt und mittels E-Mail an FGK gesendet werden. Am Prüfzentrum ist laut Auskunft des PIs kein SAE aufgetreten.

6. Monitoring & Auditing

Das Monitoring in gegenständlicher klinischer Studie wird von der CRO Boskin durchgeführt.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007 **Auftrag: KPAM 378** Wien, 09.01.2020

„Monitoring Manuals“ in der Version 1.0 datiert 08.10.2018 und in der Version 2.0 datiert 14.06.2019 wurden dem Inspektorat vorab zur Verfügung gestellt, ebenso wie „Monitoring Pläne“ in der Version 1.0 datiert 08.10.2018 und Version 2.0 datiert 28.05.2019.

In den Monitoring Plänen ist u.a. festgelegt, dass 100 % der Quelldaten überprüft werden. Bezüglich der Berichte zu den Monitoringbesuchen ist im Manual in Kapitel 6.2 folgendes festgelegt „A copy of the final report will be forwarded to the sponsor within 10 working days after the monitoring visit“.

a. Auswahl des/der Prüfzentrums/ren / Pre-study Visit

Auf einem Formblatt bezeichnet als „Site Selection Report“ und unterzeichnet von Frau Dr. Höller am 01.07.2019 bestätigt diese, dass am Prüfzentrum kein formaler Selektionsbesuch stattgefunden hat, dass es aber intensive Diskussionen mit dem Prüfarzt mittels E-Mail und am Telefon gegeben hat bezüglich Ort, Erfahrung in der Indikation, Erfahrung mit klinischen Studien, Rekrutierung etc. Weiters wird angeführt, dass auf Grund dieser beschlossen wurde, dass das Prüfzentrum ausreichend qualifiziert ist, dass am 04.09.2018 ein „Pre-Study Visit“ stattgefunden hat und, dass das Zentrumspersonal ein GCP Training erhalten hat.

Der Bericht zu diesem „Pre-Study Visit“ wurde dem Inspektorat vorab übermittelt. Laut diesem wurde der Besuch am 04.09.2018 von Vasco Schüller und Oliver Wunderlich (Senior Account Manager/Bioengineering Specialist) durchgeführt, um abzuklären, ob der Luftbefeuchter und das Klimagerät schon am Prüfzentrum verfügbar waren. Für den Versand zuständig war Bioskin. Laut Bericht waren die beiden Geräte während des Besuches auf Grund eines Lieferproblems mit dem Kurier noch nicht am Prüfzentrum, wurden laut einem Nachtrag aber anschließend geliefert.

Mangel MS12	Bezüglich des Monitorings kam es zu Abweichungen: a) Der Selektionsprozess war nicht ausreichend (siehe auch MSP05)
Kategorie	Major
Verantwortung	Sponsor
Referenz(en)	§ 64 Abs. 1 Zif. 2 MPG, Art. 5.8 EN ISO 14155:2011, Art. 8.2.4.3 a. EN ISO 14155:2011, Art. 9.2 a. EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	<i>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</i> <i>Die Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern</i>

Siehe auch Mangel MPS05

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

b. Initiierungsbesuch

Der Initiierungsbesuch am Prüfzentrum hat am 16.10.2018 stattgefunden und wurde von Frau Narciso und Herrn Schüller durchgeführt. Der Bericht wurde dem Inspektorat vorab zur Verfügung gestellt und liegt am Prüfzentrum vor. Er ist unterzeichnet von Herrn Sbüssler und dem PI am 30.11.2018 und von Frau Narciso und Herrn Albrecht (Clinical Trial Manager) am 03.12.2018. Als anwesend vom Prüfzentrum sind alle drei Mitglieder des Studienteams, auch Frau Cuno, angeführt. Auf einer vorliegenden Teilnehmerliste unterzeichnen allerdings nur der Principal Investigator und die Sub Investigator.

Name	Signature
Thomas Doppel	
Simone May	

Ad Mangel MS12	Bezüglich des Monitorings kam es zu Abweichungen: b) Der Bericht zur Initiierung wurde verspätet erstellt/unterzeichnet. c) Bezüglich der Teilnahme der Studienkoordinatorin am Initiierungsbesuch liegen widersprüchliche Angaben vor.
Kategorie	Major
Verantwortung	Sponsor
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG, Art. 8.1 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	<i>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</i> <i>Die Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern</i>

Bezüglich Frau Cuno/Study Coordinator ist im Bericht zur Initiierung angeführt „in the future, the team would like to be reinforced by another person as SC“.

Laut dem Bericht zur Monitoring Visite am 25.11.2018 nimmt Frau Cuno in der Zwischenzeit teil und wurde am 25.11.2018 trainiert.

Weiters ist im Bericht zur Initiierung u.a. angeführt, dass der „Investigator's Site File“ zur Initiierung noch nicht am Zentrum eingetroffen war. Laut einem Nachtrag vom 30.10.2018 wurde er am 17.10.2018 am Prüfzentrum erhalten.

Und ebenfalls angeführt ist im Bericht zur Initiierung

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

18. The upcoming recruitment process was discussed during the visit. It was pronounced that all training must be completed and the official Green Light of the CRA must be maintained before the team can begin recruiting.

Allerdings liegt ein Dokument bezeichnet als „Regulatory Green Light“ bereits unterzeichnet am 11.10.2018 von jeweils einem Vertreter von Sponsor und CRO vor. Auf Nachfrage wird dem Inspektorat vom Sponsor folgendes mitgeteilt:

Das „Regulatory Green Light“-Dokument aus meiner letzten E-Mail ist ein Dokument, welches nur die Freigabe des IMD-Versands an das Prüfzentrum betrifft. Es regelt nicht die Freigabe des Zentrums zum Starten der Studie.

Die Formulierung des CRAs ist hier etwas missverständlich. Der CRA hat damit das „Go“ zum Studienstart/-rekrutierung gemeint. Geknüpft an das „Go“ war die Erledigung aller noch ausstehenden Punkte. Bei der Terminkoordination der ersten Probandenvisiten wurde der CRA miteinbezogen, da der CRA beim Einschluss der ersten Probanden vor Ort war.

Ad Mangel MS12	Bezüglich des Monitorings kam es zu Abweichungen: d) Über das „Go“ zum eigentlichen Studienstart nach dem Initiierungsbesuch, da beim Initiierungsbesuch noch einiges ausstehend war, kann für die Inspektion kein schriftlicher Nachweis vorgelegt werden.
Kategorie	Major
Verantwortung	Sponsor
Referenz(en)	§ 56 Abs. 1 MPG, Art. 8.1 EN ISO 14155:2011
Beurteilung der Stellungnahme/ CAPA durch InspektorInnen	<i>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</i> <i>Die Maßnahmen werden als ausreichend erachtet, bei korrekter Umsetzung der Maßnahmen ein Wiederauftreten des Mangels zu verhindern</i>

c. Monitoringbesuche / Zentrumsbetreuung

Die Berichte für die folgenden Monitoringbesuche wurden dem Inspektorat vorab zur Verfügung gestellt:

Visit Datum des Visits	Datum des Visits	Unterschriften am Monitoring Bericht CRA Reviewer
Periodic Visit 25.11.2018	Vasco Schüßler	12.12.2018 12.12.2018
Periodic Visit 06.12.2018	Vasco Schüßler	10.01.2019 10.01.2019
Periodic Visit	Vasco Schüßler	05.04.2019

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

25. - 26.01.2019		05.04.2019
Periodic Visit 07. - 08.03.2019	Vasco Schüßler	15.04.2019 16.04.2019
Periodic Visit 11.04.2019	Vasco Schüßler	29.04.2019 29.04.2019
Periodic Visit 06.-07.06.2019	Vasco Schüßler Annika Wisnowsky (CTL backup)	26.06.2019 27.06.2019

Am „Monitoring Visit Log“ sind zusätzlich Visiten 19.06.2019, 04.07.2019 und 10.07.2019 dokumentiert.

d. Auditing

Am Prüfzentrum wurde kein studienspezifisches Audit durchgeführt.

7. Datenmanagement

Nicht inspiziert.

8. Medizinprodukt: Management

Für gegenständliche klinische Studie wird Verkaufsware verwendet.

„IMD Handling Instruction“ Version 1.0 datiert 19.09.2018 ist vom PI unterzeichnet am 25.11.2018.

a. Herstellung

Als Hersteller ist CROMA GmbH, Industriezeile 6, 2100 Leobendorf angegeben.

b. Konformitätsbewertung

U.a. vorliegend ist das EGCertificate (Approval of Full Quality Assurance System) von der Benannten Stelle G-MED (#0459) nach Annex II excl. section 4 für „Viscoelastic products based on hyaluronic acid for intradermal use“, gültig bis 04.05.2021.

Von der CE-Kennzeichnung abgedeckt ist das Medizinprodukt „PRINCESS Rich, ESSELINE Vita– Dermalstyle Light“.

Dem Inspektorat vorgelegt wurde weiters eine Konformitätserklärung, ausgestellt am 07.05.2018 für das Produkt „PRINCESS Rich (1,0ml) viscoelastic solution for intradermal use“, sowie eine weitere Konformitätserklärung ausgestellt am 24.06.2019.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum		
Geschäftszahl: INS-620000-378-007	Auftrag: KPAM 378	Wien, 09.01.2020

c. Technische Dokumentation und Risikomanagement

Details hierzu wurden nicht inspiziert.

d. Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

Die Verkaufsware ist mittels zusätzlichem Label als IMD gekennzeichnet. Die Freigabe des Labels durch die QP erfolgte am 29.05.2018. Auf diesem Label ist u.a. die Medikationsnummer vorgedruckt. Händisch einzutragen waren die Probanden Nummer und das Datum der Verabreichung. Zusätzlich wurden von der Studienkoordinatorin Aufkleber mit dem Namen des Prüfzentrums und der vorgedruckt Probanden Nummer auf die Packungen aufgeklebt. Die leeren Packungen wurden während der Inspektion stichprobenartig eingesehen.

Jede Packung enthält die Gebrauchsanweisung in verschiedenen Sprachen, darunter auch in Deutsch („überarbeitet 06.2016“)

e. Versand

Am Prüfzentrum vorliegend ist Dokumentation über die folgenden Sendungen von Prüfprodukten:

Versand Datum	Batch Nr.	Anzahl an Kits Kit Nummern	Übernahme	Temperaturlogger
10.10.2018	403066	50 kits 459 - 508	15.10.2018	10.10.2018 09:49 - 15.10.2018 06:39
18.12.2018	403066	50 Kits 391-408, 643-652, 655-676	19.12.2018	18.12.2018 15:15 - 19.12.2018 11:05
07.01.2019	403066	50 Kits 593-642	08.01.2019	07.01.2019 15:07 - 08.01.2019 09:57
22.01.2019	403066	50 Kits 87-93, 557-592, 677-678	24.01.2019	22.01.2019 15:12 - 25.01.2019 06:22
11.02.2019	403066	50 Kits 51-60, 63 72, 75 84, 149 158, 161-170	13.02.2019	11.02.2019 15:11 - 13.02.2019 14:51

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

f. Lagerung

Gemäß dem Dokument „IMD Handling Instruction“ hat die Lagerung des IMDs bei 2°C - 25°C zu erfolgen.

Die Temperaturaufzeichnung am Prüfzentrum erfolgte einerseits händisch durch Aufzeichnungen der täglich abgelesenen Temperatur, andererseits durch einen Daten Logger. Der verwendete Temp Logger „LOG200“ ist ein Datenlogger für Temperatur, Feuchte und Druck. Ein Dokument „Data Logger Instruction“ in der Version 1.0 datiert 08.08.2018 liegt vor.

Die händische Aufzeichnung beginnt mit 17.10.2018 und endet am 06.03.2019. Eingetragen ist jeweils die „Maximaltemperatur“. Die Aufzeichnungen des Datenloggers beginnen mit 16.10.2018 um 11:00.

Die erste Übernahme einer Lieferung am Prüfzentrum erfolgte am 15.10.2018 vor der Initiierung am 16.10.2018 und das Prüfprodukt wurde laut Auskunft des Zentrums personals im Kühlschrank gelagert. Während der Initiierung zeigte sich, dass der Temp Logger des Versandes nicht ausgelesen worden war. Dies wurde durch die CRA durchgeführt. Weiters war der dem Prüfzentrum zur Kontrolle der Lagertemperatur zur Verfügung gestellte Temp Logger nicht aktiviert worden. So gab es für diesen Zeitraum keine Temperaturaufzeichnung und das IMD wurde in Quarantäne gestellt.

Mit einer E-Mail wurde das Prüfzentrum am 31.10.2018 informiert, dass das IMD verwendet werden kann. Die entsprechende Bestätigung durch die QP, unterzeichnet am 30.10.2018 liegt vor.

g. Inventur/Accountability

Auf zwei „Overall IMD Accountability Logs“ sind die fünf Lieferungen von jeweils 50 Kits u.a. mit Datum der Lieferung und Kit Nummern dokumentiert. Die Anzahl an retournierten, ungebrauchten Kits bzw. die Anzahl an verwendeten und am Prüfzentrum vernichteten Kits ist nicht ausgefüllt.

Auf probandenspezifischen „IMD Accountability Logs“ sind die Kit Nummern, Details zur Visite, die Menge des verabreichten IMDs in mL, sowie die Menge des vernichteten IMDs in mL angegeben.

h. Rücknahme

Laut den „IMD Handling Instructions“ ist nur ungeöffnetes/unverwendetes IMD an den Sponsor zur Vernichtung retourniert. Die Retournierung wird auf dem Formblatt „Rücksendung der Prüfpräparate“ dokumentiert. Die am Prüfzentrum noch vorhandenen leeren Packungen wurden während der Inspektion stichprobenartig eingesehen.

9. Labor

Für gegenständliche klinische Studien sind, außer Urin-Schwangerschaftstests, keine studienspezifischen Laborparameter vorgeschrieben.

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

10. Archivierung

Die Archivierung ist am Prüfzentrum geplant.

11. Sonstiges

--

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG Prüfzentrum

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

Schlussfolgerung

Auf Grund der bei der Durchführung dieser klinischen Studie aufgetretenen kritischen Abweichungen betreffend u.a. die Manipulation von Datumsangaben und Unterschriften für ProbandInnen wird die Studiendurchführung als nicht im Einklang mit dem MPG und EN ISO 14155:2011 bewertet und die am Prüfzentrum erhobenen Studiendaten als nicht vertrauenswürdig angesehen

Die in der Stellungnahme beschriebenen Maßnahmen (teilweise nur vom Sponsor) scheinen bei korrekter Umsetzung ausreichend, ein Wiederauftreten der Mängel bei zukünftigen klinischen Studien zu verhindern.

Auf die Möglichkeit von Re-Inspektionen wird hingewiesen.

Dieser Inspektionsbericht stellt die Firma, Organisation oder die verantwortlichen Personen nicht von der Beseitigung unentdeckt gebliebener Mängel frei. Die Inspektionsergebnisse beziehen sich ausschließlich auf den Gegenstand der Inspektion. Der Inspektionsbericht darf nur im Gesamten vervielfältigt werden. Eine auszugsweise Reproduktion bedarf der schriftlichen Genehmigung des BASG

Anlagen zum Inspektionsbericht

Stellungnahmen von Sponsor und Prüfzentrum

Verteilung des Inspektionsberichts

Verteilung des Erstberichts zur Stellungnahme

1. Principal Investigator Dr. Thomas Rappl
thomas.rappl@a1.net
2. Croma Pharma, z.H. Dr. Sonja Höller
Sonja.Hoeller@croma.at

Verteilung des Finalberichts

1. Principal Investigator Dr. Thomas Rappl
thomas.rappl@a1.net
2. Croma Pharma, z.H. Dr. Sonja Höller
Sonja.Hoeller@croma.at

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007

Auftrag: KPAM 378

Wien, 09.01.2020

3. Ethikkommission des Landes Steiermark

sanitaetsdirektion@stmk.gv.at

4. Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK Nr. 30-397 ex 17/18)

ethikkommission@medunigraz.at

5. Europäische Behörde, auf Anfrage

DOC Code C_CT_CER_005_05	Valid from 09.03.2020	Valid until 08.06.2025	Print date 09.04.2020
------------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

BASG / AGES MEA
Institut Überwachung
Abteilung Klinische Prüfung
Traseng. 5, 1200 Wien, Österreich

Inspektionsbericht klinische Prüfung MPG *Prüfzentrum*

Geschäftszahl: INS-620000-378-007 **Auftrag: KPAM 378** Wien, 09.01.2020

Unterschriften

Inspektionsleitung

Dr. Eva Jost, Inspektorin – Institut Überwachung

Datum

9. Jänner 2020

Freigegeben

Dr. Ronald Bauer, Institutsleiter – Institut Überwachung

9. Jänner 2020

Datum