

Inhalt

1	Einleitung.....	2
2	Zielsetzung	2
3	Geltungsbereich, gültige Rechtstexte und Normen	2
4	Einhaltung der Norm EN ISO 14155	3
5	Bewilligung von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten.....	3
5.1	Versuchskategorien und zuständige Stellen	3
5.2	Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von Medizinprodukteversuchen der Kategorie C.....	4
5.3	Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von kombinierten Versuchen	4
5.4	Strahlenquellen, ionisierende Strahlen, Strahlenschutz	5
6	Beurteilungen und Überprüfungen durch Swissmedic.....	5
7	Einreichungen des Sponsors an Swissmedic während der Durchführung von klinischen Versuchen	5
7.1	Klinische Versuche der Kategorie A.....	6
7.2	Klinische Versuche der Kategorie C.....	6
7.2.1	Änderungen (<i>amendments</i>)	6
7.2.2	Sicherheit (<i>risks, safety measures</i>).....	7
7.2.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Produktmängel (<i>serious adverse events SAE, device deficiencies</i>)	7
7.2.4	Jährliche Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen (<i>yearly safety report</i>).....	9
7.2.5	Abschluss, Abbruch, Unterbruch des Versuchs	9
8	Anforderungen an die Aufbewahrung von Daten.....	9
9	EUDAMED Datenbank und öffentliche Register.....	9
10	Sponsoren mit Sitz im Ausland	10
11	Haftung im Schadensfall, Sicherstellung in Form einer Versicherung	10
12	Strafbestimmungen.....	10
Anhang 1:	Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Produktmängel bei Versuchen der Kategorie C.....	11
Anhang 2:	Umgang mit Mortalität, Behinderungen, Patients lost to follow-up.....	12
Anhang 3:	Ein- und Ausschlusskriterien, besonders verletzbare Personen	13
Anhang 4:	Einwilligung in invasive Eingriffe	14
	Kontakt bei Fragen.....	15
	Änderungshistorie.....	15

1 Einleitung

Das Humanforschungsgesetz (HFG) ist am 1.1.2014 in Kraft getreten. Es regelt die biomedizinische Forschung an Menschen auf Bundesebene und stützt sich auf international anerkannte Grundlagen. Grundsätzlich soll das zu prüfende Medizinprodukt für die vorgesehene Anwendung an Menschen einen genügenden Entwicklungsstand aufweisen, der Versuch wissenschaftlichen und ethischen Kriterien genügen sowie die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit von Versuchspersonen geschützt werden.

2 Zielsetzung

Dieses Merkblatt richtet sich an Sponsoren von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten, Auftragsforschungsinstitute (CRO) sowie an Prüferinnen und Prüfer. Es orientiert über Bewilligungsverfahren, Meldepflichten und die Überwachung der klinischen Versuche durch das Schweizerische Heilmittelinstitut, Swissmedic, in der Schweiz.

3 Geltungsbereich, gültige Rechtstexte und Normen

Die Informationen in diesem Merkblatt sind summarisch, konsultieren Sie daher im Einzelfall die gültigen Rechtstexte und Normen. Zu den Medizinprodukten gehören z.B. Implantate, therapeutische Geräte, diagnostische Geräte zur Anwendung an Patienten sowie andere Produkte¹, nicht jedoch Arzneimittel oder Transplantatprodukte mit lebenden Zellen. Informationen über Arzneimittel und Transplantatprodukte finden Sie in separaten Dokumenten auf www.swissmedic.ch/bw.

Gültige Rechtstexte und Normen:

- Europäische Medizinprodukterichtlinien, insbesondere
 - für aktive implantierbare Medizinprodukte und Zubehör:
Anhänge 1, 6 und 7 der Europäischen Richtlinie 90/385/EWG
 - für andere Medizinprodukte zur Anwendung an Menschen und Zubehör:
Anhänge I, VIII und X der Europäischen Richtlinie 93/42/EWG
- Normen:
 - EN ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis)
 - andere europäische harmonisierte Normen, welche den Stand von Wissenschaft und Technik in der Entwicklung und Herstellung von Medizinprodukten festlegen
- Internationale Texte
 - Deklaration von Helsinki, Biomedizinkonvention, Zusatzprotokoll des Europarates zur Biomedizinkonvention, CIOMS-Richtlinien, etc.
- Nationales Recht, insbesondere:
 - Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG, SR 810.30)
 - Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche, KlinV, SR 810.305)
 - Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (Organisationsverordnung HFG, OV-HFG, SR 810.308)
 - Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG, SR 812.21)
 - Verordnung über die Gebühren des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Heilmittel-Gebührenverordnung, HGebV, SR 812.214.5)

¹ Definition Medizinprodukte: Art. 4 Abs. 1 Bst. b Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21), Art. 1 Medizinprodukteverordnung (SR 812.213)

4 Einhaltung der Norm EN ISO 14155

Art. 5 KlinV; Anhang I Ziffer 2 KlinV

In der Schweiz ist die Einhaltung dieser Norm für klinische Versuche mit Medizinprodukten Pflicht. Die Norm EN ISO 14155 definiert international anerkannte Begriffe und beschreibt unter anderem die Inhalte notwendiger Dokumente sowie Pflichten der Beteiligten.

Bei klinischen Versuchen mit besonders geringer Gefährdung sind teilweise Abweichungen möglich, insbesondere für *post-market* Versuche. Der Schutz der teilnehmenden Personen und die Qualität und Sicherheit der Daten darf dabei nicht tangiert werden. Alle Abweichungen müssen zwingend im Prüfplan des klinischen Versuchs ausgewiesen sein. Bei Abweichungen ist ein eigenes Kapitel empfehlenswert (z.B. „Einhaltung der Norm EN ISO 14155“). Die Abweichung ist zu beschreiben und die fehlende Auswirkung auf den Schutz der teilnehmenden Personen und die Qualität und Sicherheit der Daten ist zu begründen.

5 Bewilligung von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten

5.1 Versuchskategorien und zuständige Stellen

Art. 20 und 23-34 KlinV

- Klinische Versuche der Kategorie A: Bei diesen Versuchen sind die zu untersuchenden Medizinprodukte in der Schweiz verkehrsfähig (CE Markierung vorhanden²) und die Produkte werden im Versuch gemäss der CE markierten Gebrauchsanweisung angewendet. Insbesondere sind z.B. die geltenden Indikationen, Kontraindikationen, Geräteeinstellungen und Vorsichtsmassnahmen einzuhalten. Solche Versuche werden oft auch als *post-market* Versuche bezeichnet.

Diese Versuche werden von der zuständigen kantonalen Ethikkommission geprüft und bewilligt. Die kantonale Ethikkommission entscheidet in der Schweiz alleine über die Zumutbarkeit von belastenden Zusatzuntersuchungen. Befolgen Sie für die Einreichung des Gesuchs die Anweisungen der kantonalen Ethikkommission.

- Klinische Versuche der Kategorie C: Bei diesen Versuchen sind die Medizinprodukte nicht CE markiert, werden nicht gemäss der CE markierten Gebrauchsanweisung angewendet oder deren Anwendung wurde in der Schweiz verboten. Solche Versuche werden oft auch als *pre-market* Versuche bezeichnet.

Diese Versuche können in der Schweiz beginnen, sobald sowohl die Bewilligung des Schweizerischen Heilmittelinstituts, Swissmedic, wie auch die Bewilligung der kantonalen Ethikkommission vorliegen. Bewilligungsgesuche können zeitgleich an beide Institutionen eingereicht werden. Bevor Sie den Versuch beginnen, achten Sie bitte darauf, dass Sie über beide Bewilligungen verfügen und diese auf identischen Versionen der Versuchsunterlagen beruhen. Reichen Sie sonst zur Angleichung der Dokumente vor Versuchsbeginn eine Änderung ein (*Amendment*, siehe Kapitel 7.2.1).

² Devitalisiertes menschliches Gewebe: Für klassische und aktive implantierbare Medizinprodukte nach schweizer Recht, für deren Gewinnung devitalisiertes menschliches Gewebe verwendet wurde oder die solches Gewebe enthalten, ist keine Konformitätskennzeichnung vorgesehen. Diese Produkte gelten in der Schweiz als verkehrsfähig, wenn sie vom Hersteller für den Markt freigegeben wurden und die Meldepflicht an Swissmedic erfüllt ist (Art. 3 HMG; Art. 2 Absatz 1 MepV; Art. 6 MepV).

5.2 Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von Medizinprodukteversuchen der Kategorie C

Art. 33, 36 und Anhang 4 KlinV; Art. 54 Abs. 4 Bst. b HMG; HGebV

- Einreichung: Benutzen Sie für die Einreichung an Swissmedic das Formular [BW510_00_001d_FO_Formular_Bewilligungsgesuch_Klinische_Versuche_MEP.docx](#). Dieses ist auf www.swissmedic.ch/md_ci_bw in verschiedenen Sprachen erhältlich. Sie finden darin eine Auflistung der erforderlichen Unterlagen. Die Unterlagen reichen Sie in der gleichen Reihenfolge wie im Formular aufgelistet bitte in Papierform ein, vorzugsweise in einem grünen Ordner (in 1-facher Ausführung, es sind keine Kopien erforderlich; Ausnahme: Produkte mit ionisierender Strahlung in 2-facher Ausführung).
Elektronische Unterlagen sind kein Erfordernis. Eine zusätzliche elektronische Version der Unterlagen kann die Bearbeitung jedoch beschleunigen und wird von Swissmedic angenommen.
- Formale Prüfung: Innert 7 Tagen erfolgt die Prüfung, ob sämtliche erforderlichen Unterlagen vorhanden sind. Unvollständige Einreichungen gelten als formal nicht korrekt und dürfen von Swissmedic nicht bearbeitet werden. Swissmedic wird den Gesuchsteller in diesem Fall auffordern, ein vollständiges Gesuch einzureichen und die Unterlagen nicht weiter bearbeiten. Sind sämtliche Unterlagen vorhanden, erhalten Sie eine Eingangsbestätigung, die europäische EUDAMED Nummer für den Versuch (falls nicht bereits vorhanden) und die Information, dass Swissmedic das Gesuch innert 30 oder 60 Tagen fachlich prüfen wird.
- Bewilligung oder Ablehnung: Ist anhand der Unterlagen eine positive Beurteilung möglich, bewilligt Swissmedic den Versuch innert 30 Tagen, allenfalls mit Auflagen oder Bedingungen. Die fachliche Prüfung durch Swissmedic kann sich in bestimmten Fällen auf 60 Tage verlängern (bei First-in-man Versuchen, Herstellung in einem neuem Verfahren oder Heilmittel, die ionisierende Strahlen aussenden können).
Ist keine positive Beurteilung möglich, verschickt Swissmedic Briefe über die Ablehnung. Darin finden Sie die Zusammenstellung der zu behebenden Mängel und die noch fehlenden Informationen, sowie Verweise auf geltende Anforderungen. Anhand dieser Angaben können Sie allfällige Missverständnisse beheben und fehlende Informationen nachreichen, die Gesuchsunterlagen korrigieren und bei Swissmedic neu einreichen, oder allenfalls eine Beschwerde beim Bundesverwaltungsgericht einreichen.
- Gebühren: Die Pauschalgebühr für die Entgegennahme eines Bewilligungsgesuchs für einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt beträgt CHF 1'000.- und wird von Swissmedic in Rechnung gestellt. Relevanter Zusatzaufwand aufgrund mangelhafter Unterlagen wird zu einem Stundenansatz von CHF 200.-/Stunde zusätzlich in Rechnung gestellt.
- Erneute Einreichung: Sie können mit Swissmedic bei Bedarf telefonisch Kontakt aufnehmen, Fragen über festgestellte Mängel stellen, erforderliche Änderungen besprechen.

5.3 Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von kombinierten Versuchen

Bei kombinierten Versuchen, die von Swissmedic sowohl als Arzneimittelversuche bzw. Versuche mit Transplantatprodukten, wie auch als Medizinprodukteversuche zu prüfen sind, sind sowohl die Anforderungen für Arzneimittelversuche bzw. Versuche mit Transplantatprodukten, wie auch jene für Medizinprodukteversuche einzuhalten. Füllen Sie in diesem Fall beide Formulare aus und reichen sie bei Swissmedic eine vollständige Dokumentation für Medizinprodukteversuche ein sowie eine vollständige Dokumentation für Arzneimittelversuche bzw. Versuche mit Transplantatprodukten (inkl. elektronische Kopie).

Die Schweiz berücksichtigt die in Europa geltenden Kriterien für die Abgrenzung zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten. Informationen und Kriterien für Abgrenzungsfragen finden Sie im „Leitfaden zur Medizinprodukteregulierung“ auf www.swissmedic.ch/md.

Box 1: Beispiele kombinierter Versuche.

- Beispiel 1: Ein neues parenterales Hormonpräparat (Arzneimittel) und eine neue Pen-Spritze (Medizinprodukt) sollen in einem klinischen Versuch geprüft werden. Es handelt sich um einen kombinierten Versuch eines Arzneimittels und eines Medizinprodukts.
- Beispiel 2: Medikamentenbeschichtete Koronarstents gelten nach der europäischen Regulierung als Medizinprodukte. Klinische Versuche mit diesen Produkten sind Medizinprodukteversuche und brauchen nicht als kombinierte Versuche gehandhabt zu werden.

5.4 Strahlenquellen, ionisierende Strahlen, Strahlenschutz

Beachten Sie bei der Verwendung von Strahlenquellen die Dosiswerte, Verfahren und zusätzlichen Gesuchsunterlagen gemäss *Art. 1, Art. 2 Bst. b Ziff. 6, Art. 28, Art. 36, Art. 44 und Anhang 4 Ziffer 5 KlinV* sowie *Art. 28 der Strahlenschutzverordnung (SR 814.501)*. Die Unterlagen sind an die kantonale Ethikkommission, falls erforderlich auch an das Bundesamt für Gesundheit und an Swissmedic einzureichen.

Bei klinischen Versuchen der Kategorie C mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlen aussenden können, reichen Sie an Swissmedic zwei identische Kopien der vollständigen Gesuchsdokumentation ein. Swissmedic leitet eine dieser Kopien an das Bundesamt für Gesundheit weiter.

6 Beurteilungen und Überprüfungen durch Swissmedic

Art. 54 HMG; Art. 32 Abs. 3 KlinV; Art. 46-48 KlinV

Für die Bewilligung der Versuchsvorhaben der Kategorie C prüft Swissmedic den Stand der Erfüllung der Grundlegenden Anforderungen (Produktanforderungen gemäss EU-Recht), die Berücksichtigung der Produktrisiken im klinischen Versuch, ob die Produktangaben dem wissenschaftlichen Stand entsprechen und im Prüfplan korrekt abgebildet werden.

Wie andere Behörden in Europa kann auch Swissmedic Inspektionen durchführen. Klinische Versuche aller Kategorien, die Einhaltung sämtlicher Anforderungen und alle beteiligten Firmen, Institutionen und Personen können überprüft werden. Swissmedic kann eine erteilte Bewilligung wenn nötig widerrufen, sistieren oder die Weiterführung des Versuchs von Auflagen abhängig machen.

Folgende Themenkreise haben wiederkehrend zu Beanstandungen durch Swissmedic geführt:

- Erfassung der unerwünschten Ereignisse inkl. Produktmängel bei Medizinprodukteversuchen der Kategorie C
- Umgang mit Mortalität, Behinderungen, Patients lost to follow-up
- Ein- und Ausschlusskriterien, besonders verletzbare Personen
- Einwilligung in invasive Eingriffe

Nähere Informationen zu diesen Themen finden Sie im Anhang.

7 Einreichungen des Sponsors an Swissmedic während der Durchführung von klinischen Versuchen

Die nächsten Kapitel beschreiben Pflichten gegenüber Swissmedic. Es sind auch Pflichten gegenüber Kantonalen Ethikkommissionen zu befolgen. Diese sind in diesem Merkblatt nicht näher beschrieben, befolgen Sie dafür die Anweisungen der Kantonalen Ethikkommissionen.

Sponsoren von klinischen Versuchen sind gemäss Norm EN ISO 14155 und von Gesetzes wegen zur Führung eines geeigneten Qualitätssicherungssystems verpflichtet. Die Handhabung der Pflichten und ihrer Fristen muss daher in Prozessen für klinische Versuche beschreiben werden. Alle Pflichten müssen jemandem zugewiesen sein, überprüfen Sie daher

- ob die Pflichtenhefte der Mitarbeiter und die schriftlichen Anweisungen vollständig und aktuell sind,

- allfällige Verträge mit Externen,
- die Angemessenheit der Aus- und Weiterbildung von beteiligten Personen.

7.1 Klinische Versuche der Kategorie A

Art. 42 KlinV und Art. 15 MepV

Bei diesen Versuchen beschränkt sich die Meldepflicht gegenüber Swissmedic auf schwerwiegende Vorkommnisse mit den Produkten (Materiovigilance). Im klinischen Versuch muss der Sponsor die Meldung an Swissmedic erstatten. Die Definition des Begriffs „schwerwiegende Vorkommnisse“ und die Organisation des Meldewesens sind in der Schweiz gleich geregelt wie in der EU. Detaillierte Informationen finden Sie auf www.swissmedic.ch/md_mv. Wenden Sie sich bei Bedarf auch an die Materiovigilance-Kontaktperson Ihres Spitals und schicken Sie Materiovigilance-Meldungen an materiovigilance@swissmedic.ch.

7.2 Klinische Versuche der Kategorie C

Verwenden Sie für elektronische Korrespondenz bei klinischen Versuchen der Kategorie C die Adresse clinicaltrials.devices@swissmedic.ch (Datenmengen bis zu 3 MB).

7.2.1 Änderungen (*amendments*)

Art. 34 KlinV

Änderungen erfordern die Einreichung zur Bewilligung/ Meldung sowohl bei Swissmedic wie auch bei der Kantonalen Ethikkommission. Prüfen Sie vor der Einreichung welche Dokumente und Informationen bereits an Swissmedic eingereicht wurden und welche davon von der Änderung betroffen sind.

Reichen Sie bei allen Änderungen folgende Unterlagen an Swissmedic ein:

- Einen Begleitbrief, der den Grund für die Änderungen erklärt.
- Die von der Änderung betroffenen Dokumente, darin sind alle Änderungen gegenüber der früheren Version im Text hervorzuheben. Beträgt der Umfang des Amendments weniger als 20 Seiten, können die Unterlagen elektronisch eingereicht werden. Bei umfangreicheren Änderungen müssen die Dokumente in Papierform eingereicht werden, eine elektronische Kopie kann beigelegt werden.

a) Bewilligungspflichtige Änderungen

Folgende Änderungen können erst mit der Bewilligung von Swissmedic umgesetzt werden. Gesuche werden von Swissmedic innert 30 Tagen geprüft:

- Änderungen am Heilmittel oder an dessen Verabreichung beziehungsweise Anwendung.
- Änderungen aufgrund neuer präklinischer und klinischer Daten, die sich auf die Produktsicherheit auswirken können. In diesem Fall hat der Sponsor zu entscheiden, ob er für eine weitere Analyse der Situation und der Auswirkungen einen vorübergehenden Anwendungsstopp anordnen sollte (*siehe auch Art. 37 KlinV*).
- Änderungen betreffend die Herstellung des Heilmittels, die sich auf die Produktesicherheit auswirken können.

b) Änderung des Sponsors, Ausstellung einer Bewilligung für den neuen Sponsor

Folgende Unterlagen mindestens 30 Tage vor dem vorgesehenen Änderungsdatum einreichen

- Meldung des bisherigen Sponsors, wann seine Aktivitäten zum Versuch enden.
- [BW510_00_001d FO Formular Bewilligungsgesuch Klinische Versuche MEP.docx](#), vom neuen Sponsor unterschrieben, mit allen geänderten Unterlagen.

c) Meldepflichtige Änderungen

- Alle übrigen Änderungen sind bei Swissmedic meldepflichtig. Für meldepflichtige Änderungen brauchen Sie keine Antwort von Swissmedic abzuwarten. Swissmedic verschickt dafür keine Bestätigungen.
- Falls Sie den Empfang Ihrer Unterlagen überprüfen möchten, können Sie die Unterlagen als eingeschriebene Post schicken, bzw. für e-Mails die Option der automatischen Lesebestätigung aktivieren.
- Beachten Sie, dass für die Umsetzung mancher dieser Änderungen die Bewilligung der kantonalen Ethikkommission einzuholen ist. Die Liste der wesentlichen Änderungen, die von der kantonalen Ethikkommission zu bewilligen sind, finden sie in *Art. 29 KlinV*.

7.2.2 Sicherheit (*risks, safety measures*)

Art. 12 und 15 HFG; Art. 37 KlinV

Im Verlauf des klinischen Versuchs sind neue Umstände, welche die Sicherheit der Versuchspersonen gefährden können, und die entsprechenden Sicherheits- und Schutzmassnahmen innert 2 Tagen an Swissmedic zu melden. Melden Sie insbesondere folgende Fälle:

- neu entdeckte Produktmängel
- unterschätzte Risiken
- sicherheitsrelevante Massnahmen bzw. Änderungen der Prüfpläne, die mit ausländischen Behörden und Ethikkommissionen vereinbart bzw. angeordnet wurden.

Verwenden Sie für die Meldung an Swissmedic das Formular

[BW510_00_002d FO Formular Sicherheitsproblem SAE Schweiz MEP Klinische Versuche.docx](#).

Das Formular ist auf www.swissmedic.ch/md_ci_mv in verschiedenen Sprachen erhältlich. Der Sponsor und die Prüfer ergreifen selber unverzüglich alle erforderlichen Massnahmen, um die Versuchspersonen vor unmittelbarer Gefahr zu schützen (*Art. 34 KlinV*).

7.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Produktmängel (*serious adverse events SAE, device deficiencies*)

Art. 42 KlinV; MEDDEV 2.7/3; Art. 5 und Anhang I.2.2 KlinV zusammen mit Punkte 6.4, 8.2.5 und 9.8 von EN ISO 14155

Allgemeine Informationen

- Alle AE und Produktmängel sind sachgerecht in den Datenerhebungsbögen (CRF) zu erfassen. Sie finden ein Beispiel in Anhang 1.
- Insbesondere bei *pre-market* Versuchen mit relevanten Risiken sind die SAE vom Sponsor laufend zu überwachen. Es besteht eine Pflicht des Sponsors, übermässige Risiken rasch zu erkennen und abzuwehren. Bei unerwarteten SAE (in Art, Ausprägung oder Häufigkeit) kann es nötig sein, die Interventionen vorübergehend zu sistieren und weitere Abklärungen vorzunehmen bzw. das Design des Produktes, die Grundlagen des Versuchs und die Versuchsprozeduren zu überprüfen. Siehe auch Kapitel 7.2.2.
- Derzeit gibt es zwischen verschiedenen Rechtstexten und der Norm EN ISO 14155 Inkongruenzen im Geltungsumfang des Begriffes SAE. Diese sind historisch bedingt (Abtrennung der Produktmängel von den schwerwiegenden Vorkommnissen). Achten Sie bitte darauf, dass alle Ereignisse mit Folgen für Patienten erfasst werden, wie auch alle Produktmängel, welche während des Versuches festgestellt werden. Die Prüfpläne und Datenerhebungsbögen (Case Report Form, CRF) müssen beide Fälle abdecken.

Meldepflichtig sind bei Swissmedic

- Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus dem In- und Ausland, bei denen nicht ausgeschlossen ist, dass sie zurückgeführt werden können auf das Prüfprodukt oder auf einen im klinischen Versuch erfolgten Eingriff (*serious and not obviously unrelated*);

- Alle schwerwiegenden Produktmängel, die während des Versuchs im In- und Ausland bemerkt wurden.
Ein Produktmangel ist eine Unzulänglichkeit eines Medizinproduktes in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit. Dazu gehören Fehlfunktion, Anwenderfehler, Zweckentfremdung, mangelhafte Beschriftungen und Anleitungen.

Für die Beurteilung der Meldepflicht ist daher abzuklären, ob der Fall schwerwiegend ist, und ob ein Zusammenhang mit Prüfprodukt oder Eingriff ausgeschlossen werden kann.

Ist der Fall schwerwiegend? Gemäss Anhang 1 Ziffer 2 KlinV und Leitlinie MEDDEV 2.7/3 vom Dez. 2010 sind folgende Ereignisse und Folgen schwerwiegend:

- der Tod
- eine lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung
- eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion
- eine Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes
- ein medizinischer oder chirurgischer Eingriff, um eine lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung vorzubeugen oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern
- die Schädigung eines Feten, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden
- Produktmängel, die zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis hätten führen können wenn a) eine geeignete Massnahme nicht getroffen worden wäre oder b) ein Eingreifen nicht stattgefunden hätte oder c) die Umstände weniger günstig gewesen wären.

Verwenden sie für schwerwiegend nur die hier aufgeführten Kriterien. Diese sind strenger als Kriterien, die zum Teil im klinischen Alltag oder bei Arzneimittelversuchen verwendet werden. Nicht als schwerwiegend gilt ein geplanter Krankenhausaufenthalt aufgrund vorbestehender Gesundheitsprobleme, oder eine vom Prüfplan vorgesehene Prozedur, die keine schwerwiegende Gesundheitsverschlechterung zur Folge hatte.

Kann beim Ereignis ein Zusammenhang mit Prüfprodukt oder Eingriff ausgeschlossen werden? Ein Zusammenhang darf nicht ausgeschlossen werden, wenn

- keine eindeutige andere Ursache vorliegt und eine zeitliche oder örtliche Koinzidenz vorhanden ist,
- Auswirkungen der Prüfprodukte oder Eingriffe auf den betroffenen Körperteil möglich sind,
- ähnliche Ereignisse als Nebenwirkungen oder Komplikationen bei ähnlichen Produkten und Eingriffen bereits beschrieben wurden, oder
- Anwenderfehler involviert sind, z.B. bei einer Verletzung aufgrund eines Bedienungsfehlers.

Meldefristen und Formulare für Sponsoren:

- Die Meldungen sind innert 7 Tagen an Swissmedic zu erstatten. Die Meldepflicht obliegt dem Sponsor.
- Für jedes meldepflichtige Ereignis in einem Schweizer Prüfzentrum (*Swiss centre and serious and not obviously unrelated*), verwenden Sie für die Meldungen an Swissmedic das Formular [BW510_00_002d FO Formular Sicherheitsproblem SAE Schweiz MEP Klinische Versuche.docx](#). Das Formular ist auf www.swissmedic.ch/md_ci_mv in verschiedenen Sprachen erhältlich.
- In multizentrischen Versuchen, ist zudem die Übersichtstabelle gemäss Leitlinie MEDDEV 2.7/3 einzureichen. Diese Excel Tabelle wird im Laufe des Versuchs kumulativ ausgefüllt, Änderungen gegenüber der letzten Version werden farblich oder in Fettschrift hervorgehoben.

7.2.4 Jährliche Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen (yearly safety report)

Art. 43 KlinV

Die Berichterstattung ist jährlich enzureichen. Eine typische Berichterstattung umfasst folgende Informationen:

- *Data cut-off date*: Bis zu welchem Zeitpunkt Studiendaten im Bericht berücksichtigt wurden
- Stand der Rekrutierung: Aktuelle Anzahl Versuchspersonen weltweit und in der Schweiz, Dauer der aktuell vorhandenen Nachbeobachtungen
- Erwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Beschreibung, Vorkommen im Versuchsarm versus Kontrollarm und medizinische Literatur, Wertung durch den Sponsor
- Unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einschliesslich Produktmängel: Kausalität zu Prüfprodukt oder Eingriff, mögliche Ursachen, Probleme im Umgang mit den Medizinprodukten an den Versuchszentren
- Sicherheitsrelevante Massnahmen inkl. Änderungen der Prüfpläne, die vom Sponsor getroffen oder weltweit von Ethikkommissionen oder Behörden angeordnet wurden
- Ergebnisse aus anderen klinischen Versuchen mit dem Prüfprodukt (falls vorhanden)
- Folgerungen des Sponsors betreffend die Sicherheit der Versuchspersonen und die Fortsetzung des Versuchs
- Anhang mit der Liste der meldepflichtigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE und schwerwiegende Produktmängel) am data cut-off Datum, welcher für den Inhalt des Berichts berücksichtigt wurde

Der Bericht muss aktuell sein. Sie dürfen die Einreichung an Swissmedic zeitlich vorverlegen. So können Sie bei multinationalen Versuchen einen gemeinsamen Jahresbericht an alle Behörden einreichen.

7.2.5 Abschluss, Abbruch, Unterbruch des Versuchs

Art. 38 KlinV

Der Sponsor meldet den Abschluss eines klinischen Versuchs innerhalb von 90 Tagen (ausgehend vom letzten Besuch der letzten teilnehmenden Person, *last patient last visit*). Ein vorzeitiger Abbruch oder Unterbruch des Versuchs und die Gründe dafür sind innert 15 Tagen zu melden. Der Schlussbericht mit Inhalt gemäss EN ISO 14155 ist in der Regel innert eines Jahres einzureichen.

Bei klinischen Versuchen mit radioaktiven Strahlenquellen muss der Prüfarzt innerhalb eines Jahres nach Abschluss oder Abbruch des Versuchs dem Bundesamt für Gesundheit den Bericht übermitteln gemäss Art. 44 KlinV mit allen für den Strahlenschutz relevanten Angaben, insbesondere einer retrospektive Strahlenabschätzung der teilnehmenden Personen. Auf Gesuch hin sind Ausnahmen von der Berichterstattung möglich.

8 Anforderungen an die Aufbewahrung von Daten

Art. 45 KlinV

Generell ist eine minimale Aufbewahrungsfrist von mindestens 10 Jahren nach Ende des Versuchs vorgeschrieben; für Implantate beträgt sie mindestens 15 Jahre.

9 EUDAMED Datenbank und öffentliche Register

Art. 64 HMG; EUDAMED Beschluss 2010/227/EU; Art. 64-67 KlinV; Anhang X Abschnitt 2.2 von Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte oder Anhang 7 Abschnitt 2.2 von Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte

Eine Datenbank der EU- und EFTA Staaten (EUDAMED) erlaubt das Erkennen von multinationalen klinischen Versuchen und die Koordination zwischen nationalen Überwachungsbehörden in Europa.

In EUDAMED werden Grunddaten zu *pre-market* klinischen Versuchen mit Medizinprodukten festgehalten, sowie allfällige Änderungen und nationale Massnahmen. Seit dem 1. Mai 2011 erhalten *pre-market* klinische Versuche eine EUDAMED Datenbanknummer (sogenannte EUDAMED CIV-ID). Die Nummer wird jeweils von der ersten Behörde zugeteilt, welche einen klinischen Versuch innerhalb von Europa bearbeitet, und dem Sponsor mitgeteilt. Wurde Ihrem Versuch bereits eine EUDAMED CIV-ID zugeteilt, teilen Sie diese im Fall von Gesuchseinreichungen in andere Länder den jeweiligen Behörden mit.

Die EUDAMED Datenbank ist nicht öffentlich. Ein EUDAMED-Eintrag ersetzt daher nicht den obligatorischen (gemäss *Art. 64-67 KlinV*) und von der Deklaration von Helsinki vorgesehenen Eintrag in ein öffentliches Register. Öffentliche Register sind z.B. www.clinicaltrials.gov oder ein WHO anerkanntes Primärregister für klinische Versuche. Der Eintrag in ein öffentliches Register hat vor der Durchführung des Versuchs durch den Sponsor zu erfolgen. Informationen über die nationale Registrierung finden Sie auf www.kofam.ch. Die Daten sind dort in der von der zuständigen Ethikkommission bewilligten Fassung einzutragen (*Art. 64 Abs. 3 KlinV*).

10 Sponsoren mit Sitz im Ausland

Art. 2 Bst. c KlinV

Ausländische Sponsoren bezeichnen eine Vertretung mit Sitz in der Schweiz. Diese dient als direkter Kontakt für Swissmedic. Vorbescheide, Verfügungen und Rechnungen von Swissmedic werden an die Vertretung geschickt. Juristische wie auch natürliche Personen mit Sitz in der Schweiz sind mögliche Vertreter z.B. Vertriebsgesellschaften, ein Anwalt, der klinische Prüfer. Zusätzliche Informationen finden Sie auf www.swissmedic.ch/md_ci_bw im Dokument „*Interpretationshilfe: Pflichten der Vertretung ausländischer Sponsoren in der Schweiz*“.

11 Haftung im Schadensfall, Sicherstellung in Form einer Versicherung

Art. 19-20 HFG; Art. 13-14 KlinV; Art. 15 Versicherungsaufsichtsgesetz (SR 961.01) sowie Ausführungsbestimmungen in der Aufsichtsverordnung

Die Erfüllung der Haftungs- und Sicherstellungspflichten wird in der Schweiz von der kantonalen Ethikkommission geprüft. Geeignet ist der Abschluss einer Versicherung bei einem Versicherungsunternehmen mit Sitz in der Schweiz oder einer Niederlassung in der Schweiz. Damit ist gewährleistet, dass die Versuchsperson sowohl ihr direktes Forderungsrecht wie auch diesbezügliche gerichtliche Durchsetzungsansprüche in der Schweiz geltend machen kann.

Weitere Informationen über Versicherungen finden Sie auf www.swissmedic.ch/md_ci_bw im Dokument „*Interpretationshilfe: Pflichten der Vertretung ausländischer Sponsoren in der Schweiz*“. Informationen der kantonalen Ethikkommissionen über Anforderungen an Versicherungspolizen finden Sie auf www.swissethics.ch >Templates.

12 Strafbestimmungen

Strafbestimmungen bei Vergehen und Übertretungen sind in HFG und HMG beschrieben (*Art. 62-64 HFG, Art.86-90 HMG*).

Anhang 1: Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Produktmängel bei Versuchen der Kategorie C

Art. 12 und 15 HFG; Anhang I KlinV und Versicherung des Herstellers gemäss Anhang 6 Richtlinie 90/385/EWG oder Anhang VIII Richtlinie 93/42/EWG; EN ISO 14155 Punkte 3.5, 8.2.5, 9.8, A.14, C.2.4.h und C.2.4.i.; Art. 42 KlinV mit Anhang I KlinV und MEDDEV 2.7/3, Version Dez. 2010

Der Sponsor muss bei unerwünschten Ereignissen und Produktmängeln Sorgfaltspflichten und Meldepflichten erfüllen. In der Regel muss er dafür während der gesamten Dauer des Versuchs laufend Informationen von den Prüfern erhalten und überwachen. Geeignete Formulare sind erforderlich, die von den Prüfern ausgefüllt werden (Datenerhebungsbogen, CRF). Box 2 zeigt ein typisches Beispiel. Die hier dargestellte Lösung ermöglicht es dem Sponsor, von den Prüfern relevante Informationen über unerwünschte Ereignisse und Produktmängel zu erhalten und seine Pflichten fristgerecht zu erfüllen.

Box 2: Beispiel eines CRF für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen.

- a) Erfassen Sie in Formularen für die Interventionen und die Nachuntersuchungsvisiten die Ergebnisse der Abfragen über unerwünschte Ereignisse und Produktmängel.

Gab es unerwünschte Ereignisse oder Produktmängel?

Ja. Bitte füllen Sie das Formular „Unerwünschte Ereignisse“ aus. Nein

- b) Inhalt eines typischen Formulars für „Unerwünschte Ereignisse“

Titel der Studie

Name des Sponsors

Prüfort-Nummer:

Patienten-ID:

Alter des Patienten / Geburtsjahr:

Datum der Implantation / Anwendung des Prüfproduktes:

Datum des Ereignisses / der Symptome:

Datum, an dem das Zentrum über das Ereignis erfuhr:

Kriterien für Schwerwiegend

- Tod
- lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung
- dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion
- hatte eine Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge
- hatte einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Folge, um eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern
- führte zur Schädigung eines Fetus, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden
- ist ein Produktmangel, der zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis hätte führen können wenn a) eine geeignete Massnahme nicht getroffen worden wäre oder b) ein Eingreifen nicht stattgefunden hätte oder c) die Umstände weniger günstig gewesen wären

Zusammenhang mit dem Prüfprodukt

- ausgeschlossen
- unwahrscheinlich

- möglich/ weiss nicht*
- wahrscheinlich*
- gegeben*

Zusammenhang mit dem Eingriff/ Prozedur

- ausgeschlossen*
- unwahrscheinlich*
- möglich/ weiss nicht*
- wahrscheinlich*
- gegeben*

Bekanntheit

- Erwartet* *Unerwartet*

Verlauf

- das Ereignis ist abgeschlossen, ohne bleibende Folgen*
- das Ereignis ist nicht abgeschlossen bzw. der Zustand nicht stabil, bitte regelmässige Aktualisierungen nachreichen*
- bleibende Folgen sind vorhanden und der Zustand ist stabil, bzw. der Patient ist verstorben*

Beschreibung des Ereignisses, getroffene Massnahmen, Verlauf:
[freier Raum für ausführliche Beschreibungen]

Versionsnummer des Formulars, Seitennummerierung (Seitenzahl / Gesamtseitenzahl des CRF)

Anhang 2: Umgang mit Mortalität, Behinderungen, Patients lost to follow-up

Anhang I KlinV und Versicherung des Herstellers gemäss Anhang 6 Richtlinie 90/385/EWG oder Anhang VIII Richtlinie 93/42/EWG; Art. 12 und 15 HFG

Diverse Krankheitsverläufe und Eingriffe gehen mit Mortalität oder mit körperlicher oder geistiger Behinderung einher. Solche Ereignisse können daher als Endpunkte vorgesehen sein. Die Versuche müssen so geplant werden, dass die korrekte Erfassung der vom Sponsor vorgesehenen Endpunkte möglich ist.

Korrekt erfasste Endpunkte sind für die korrekte Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Medizinprodukte und für die Sicherstellung der Sicherheit der Versuchspersonen relevant. Bei *pre-market* Versuchen mit relevanten Risiken sind die Ereignisse vom Sponsor laufend zu überwachen. Es besteht eine Pflicht des Sponsors, übermässige Risiken rasch zu erkennen und abzuwehren. Eine mangelhafte Versuchsplanung und fehlende Daten können zudem die Validität der Resultate gefährden.

Wichtige Aspekte dazu finden Sie in Box 3 und 4.

Box 3: Organisatorische Aspekte für Versuche mit Mortalitätsendpunkten oder mit Endpunkten, die zum Verlust des selbständigen Wohnens führen.

- Formular für die Einwilligungserklärung: Das Formular soll die Einwilligung für den medizinischen Informationsaustausch mit Kontaktstellen beinhalten (z.B. Einverständnis damit, dass der Prüfarzt den Gesundheitszustand beim Hausarzt abklären darf und/oder bei namentlich angegebenen Personen).
- Klinischer Prüfplan:
 - Prozeduren für Nachuntersuchungen: Sind Versuchspersonen nicht mehr auffindbar, sollen Verbleib und Gesundheitszustand vom Prüfarzt rasch bei den Kontaktstellen abgeklärt werden.
 - Festlegungen für das Monitoring: Sind Versuchspersonen nicht mehr auffindbar, hat der Monitor beim Prüfzentrum die Angemessenheit der Kontaktversuche mit den Versuchspersonen und ihren Kontaktstellen zu überprüfen.
 - Statistische Überlegungen: Kann das Eintreten eines Todesfalls oder anderer Endpunkte nicht etabliert werden, sind bei lückenhaften Daten in der Regel Sensitivitätsanalysen vorzusehen (Untersuchungen über den Einfluss der fehlenden Daten auf die Resultate).
- Berichterstattung: Die Zahl der *patients lost to follow-up* und Resultate der Sensitivitätsanalysen sollten in Schlussberichten und Publikationen aufgeführt sein.

Box 4: Beispiele einer ungenügenden Versuchsplanung bei Versuchen mit Mortalitätsendpunkten oder mit Endpunkten, die zum Verlust des selbständigen Wohnens führen.

- Prüfprotokolle, welche keine Vorkehrungen für nicht auffindbare Versuchspersonen beschreiben.
- Ungenügende Vorkehrungen z.B.
 - für Kontakte mit Dritten das schriftliche Einverständnis der Versuchspersonen nicht einholen.
 - bei der Datenauswertung nicht berücksichtigen, dass möglicherweise mehr Versuchspersonen mit letalem Verlauf oder mit schweren Behinderungen vorhanden sind.

Anhang 3: Ein- und Ausschlusskriterien, besonders verletzbare Personen

Art. 11 und 21-31 HFG, Art. 15-17 KlinV, Punkt A13 von EN ISO 14155

Ein Forschungsprojekt mit besonders verletzbaren Personen darf nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können. Als besonders verletzlich gelten z.B. Kinder, Jugendliche, urteilsunfähige Erwachsene, Patienten in Notfallsituationen, schwangere Frauen bzw. Embryonen/Föten.

Überprüfen Sie daher die Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien. Werden besonders verletzbare Personengruppen nicht explizit aus dem Versuch ausgeschlossen, müssen die nötigen Begründungen vorbereitet werden, Informations- und Einwilligungstexte für alle beteiligten Personen, die schriftliche Beschreibung des Vorgehens für Rekrutierung/ Einwilligung/ nachträgliche Einwilligung.

Als schriftliche Beschreibung können z.B. auch Flussdiagramme oder Tabellen geeignet sein. Diese sollten aufzeigen, wer zu welchem Zeitpunkt unter Verwendung welcher Dokumente welche Aktivitäten durchführt, die zum Einschluss in den Versuch und wenn nötig zur korrekten nachträglichen Einwilligung führen.

Besondere Schwierigkeiten bereiten in der Praxis Versuche unter gemischten Verhältnissen. Insbesondere wenn sowohl vulnerable wie auch nicht vulnerable Versuchspersonen rekrutiert werden

sollen, oder wenn eine besondere Verletzbarkeit nur vorübergehend vorliegt. Achten Sie in diesen Fällen ganz besonders auf eine korrekte Versuchsplanung. Überlegungen und Beispiele finden Sie in Box 5.

Box 5: Überlegungen zur Versuchsplanung unter gemischten Verhältnissen.

- Beispiel 1, gemischte Populationen: Ein Koronarstent soll getestet werden. Solche Produkte können für planbare Eingriffe (elektive Eingriffe) oder im akuten Herzinfarkt auch an Notfallpatienten eingesetzt werden. Bei einem klinischen Versuch werden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien Notfallpatienten nicht ausgeschlossen: Soll der Versuch tatsächlich auch an Notfallpatienten durchgeführt werden? Ist in der Dokumentation dargelegt, welche Fragestellungen nur anhand der Notfallpatienten untersucht werden können und warum? Wurde die notwendige Anzahl Notfallpatienten berechnet, die zur Untersuchung der besonderen Fragestellungen notwendig ist? Wie wird bei einer gemischten Rekrutierung sichergestellt, dass die korrekte Anzahl an Notfallpatienten eingeschlossen wird?
- Beispiel 2, Notfallsituation zu Beginn eines Versuchs: Ein Koronarstent wird an Notfallpatienten mit Herzinfarkt eingesetzt. Der Versuch wird dann unter regulären klinischen Bedingungen weitergeführt, mit weiteren Untersuchungen und Befragungen. Wer klärt die Urteilsfähigkeit der Notfallpatienten wie ab? Wann und wie werden die Patienten selbst und/oder die vertretungsberechtigte Person involviert? Zu welchem Zeitpunkt wird der unabhängige Arzt involviert? Wann und wie findet nach der Implantation (jetzt mit angemessener Bedenkfrist) die nachträgliche Einwilligung und Einwilligung in die weitere Teilnahme am klinischen Versuch statt? Ist die schriftliche Beschreibung des Vorgehens vorhanden? Sind die erforderlichen Unterlagen für die einzelnen Schritte vorhanden?

Besondere Bestimmungen gelten zudem für Forschung mit Personen im Freiheitsentzug (*Art. 28 HFG*).

Anhang 4: Einwilligung in invasive Eingriffe

Art. 16 HFG; Anhang 1 KlinV; Punkt 6.7.2.d EN ISO 14155

Der Versuchsperson muss eine angemessene Bedenkfrist eingeräumt werden. Bei planbaren Eingriffen (elektive Eingriffe) stellt sich zum Teil die Frage nach der dafür erforderlichen Zeit, insbesondere für Implantate, bleibende Veränderungen von Körperteilen, risikobehaftete invasive Untersuchungen. Die Bedenkzeit sollte im Zweifelsfall eher reichlich als zu kurz bemessen sein und ist vom Sponsor im Prüfplan anzugeben.

Aufgrund gerichtlicher Auseinandersetzungen hat das Bundesgericht Aspekte für der Einwilligung in invasive Eingriffe für den klinischen Alltag zusammengestellt (z.B. Erwägungen zu Bundesgerichtsentscheid 4P.265/2002, publiziert auf www.bger.ch). Diese Aspekte können auch bei der Festlegung der Bedenkzeit im klinischen Versuch berücksichtigt werden.

Box 6: Einwilligung in invasive Eingriffe, folgende Beispiele sind für elektive invasive Eingriffe nicht angemessen und werden von Swissmedic bei Inspektionen von klinischen Versuchen als kritische Befunde eingestuft

- Aufklärung über einen Versuch und Einholen der schriftlichen Einwilligung während derselben Visite.
- Aufklärung über einen Versuch, nachdem für einen elektiven Eingriff bereits der Spitaleintritt erfolgt ist.

Kontakt bei Fragen

Allgemeine Fragen: questions.devices@swissmedic.ch

Fragen zu einem spezifischen Fall: clinicaltrials.devices@swissmedic.ch

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
 Abteilung Medizinprodukte
 Hallerstrasse 7
 Postfach
 CH-3000 Bern 9
 Tel. +41 58 463 22 51 / Fax +41 58 462 76 46

Weitere Informationen von Swissmedic über Medizinprodukte finden Sie im Internet auf www.swissmedic.ch/md.

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	ohne Versionsänderung angepasst	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum (Kürzel) Autor/in
01	09.01.17		Neuer QM-Ident: BW510_00_001 Alter QM-Ident: BW101_50_002 Der übrige Inhalt des Dokumentes wurde nicht überprüft und bleibt unverändert.	feh
		25.08.2015	Tippfehler korrigiert / Layout angepasst	hmu
04	29.04.15		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neu sind in Anhang 1 Beispiele zu finden für die Erfassung der Vorkommnisse und Produktmängel in den Prüfbögen ▪ In Kapitel 7.2.3. und Anhang 1 wurden Informationen zur Beurteilung der Kausalität von schwerwiegenden Ereignissen aktualisiert ▪ Kapitel 5, 6, 7 wurden präzisiert, die Dokumentstruktur gestrafft, verschiedene Informationen in den Anhang verschoben ▪ Links und Kontaktangaben wurden aktualisiert 	sci
03	21.07.14		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualisierte Informationen über die Vertretung für ausländische Sponsoren und über Versicherungen (Kapitel 10 und 11) ▪ www.kofam.ch ist für Einreichungen an Ethikkommissionen nicht mehr in Betrieb, entsprechend wurden Angaben in Kapitel 5.1 und 9 angepasst ▪ Anpassung der Swissmedic Kontaktdaten, neue Telefon- und Faxnummern ▪ Inhaltsverzeichnis dem Dokument hinzugefügt 	sci
02	31.01.14		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualisierte Verweise, ▪ -Hinweis auf www.kofam.ch (Kapitel 5.1), ▪ -zusätzliche Informationen über die Vertretung für ausländische Sponsoren (Kapitel 10) 	sci