



## Informationsblatt

### Meldung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Versuchen mit Arzneimitteln

Für klinische Versuche mit Transplantatprodukten sowie für klinische Versuche der Gentherapie bzw. mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen gelten sinngemäss die gleichen Vorschriften.

Dieses Informationsblatt bietet Ihnen eine Zusammenfassung der gesetzlichen Bestimmungen und verweist auf hilfreiche Dokumente, Definitionen und Referenzen zum Thema.

#### Ausgangslage

Die Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse, die im Rahmen der Durchführung von klinischen Versuchen auftreten, ist eine der zentralen Verantwortlichkeiten der Prüfperson.<sup>a</sup> Die geltenden Bestimmungen zu Meldewegen und –fristen von unerwünschten Ereignissen in klinischen Versuchen mit Arzneimitteln sind gesetzlich festgelegt und detailliert in KlinV Art. 39 bis 42 geregelt.<sup>b-d</sup>

#### Vorgehensweise <sup>b</sup>

<p>Unerwünschtes Ereignis (adverse event = <b>AE</b>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Klinischer Versuch der Kategorie A</u>: keine Dokumentationspflicht</li> <li>• <u>Klinischer Versuch der Kategorie B</u>: durch die Prüfperson in standardisierter Weise zu dokumentieren, wenn im Prüfplan vorgesehen oder von den Bewilligungsbehörden gefordert wurde</li> <li>• <u>Klinischer Versuch der Kategorie C</u>: durch die Prüfperson standardisiert zu dokumentieren</li> </ul>
<p>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (Serious adverse event = <b>SAE</b>)</p>	<p>Sofern nicht im Prüfplan von der Meldung ausgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durch die Prüfperson mittels Standardformular <sup>c</sup> zu dokumentieren</li> </ul> <p>Es meldet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Prüfperson innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor</li> <li>• die Prüfperson SAEs mit tödlichem Ausgang innerhalb von 7 Tagen an die zuständige Ethikkommission (EK) und an den koordinierenden Prüfer</li> <li>• bei einem multizentrischen Versuch der koordinierende Prüfer SAEs mit tödlichem Ausgang innerhalb von 7 Tagen an die Leit-EK und an die zuständigen beteiligten EKs, falls im Studienprotokoll nicht anders definiert.</li> </ul> <p>Für SAEs ohne tödlichen Ausgang besteht keine unmittelbare Meldepflicht an die EK – hier erfolgt eine Meldung lediglich im Rahmen des jährlichen Sicherheitsberichts.</p> <p>Swissmedic werden SAEs nur im Rahmen des jährlichen Sicherheitsberichtes gemeldet; es besteht keine unmittelbare Meldepflicht für SAEs.</p>
<p>Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected unexpected serious adverse reaction = <b>SUSAR</b>)</p>	<p>Ist durch die Prüfperson mittels Standardformular <sup>c</sup> zu dokumentieren</p> <p>Es meldet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Prüfperson innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor</li> <li>• die Prüfperson innerhalb von 15 Tagen an die zuständige EK, mit tödlichem Ausgang innerhalb von 7 Tagen</li> <li>• bei einem multizentrischen Versuch der koordinierende Prüfer innerhalb von 7 bzw. 15 Tagen an die Leit-EK und an die zuständigen beteiligten EKs bei Kat. B/C Studien: der Sponsor innerhalb gleicher Frist (7 bzw. 15 Tage) auch an Swissmedic <sup>d</sup>; bei Kat. A: Meldepflichten nach HMG Art. 59</li> </ul>

### *Sicherheits- und Schutzmassnahmen*

Diese können notwendig werden, wenn neue Risiken oder relevante neue Aspekte bekannter unerwünschter Wirkungen vermutet werden.<sup>e</sup>

In diesem Fall meldet die Prüfperson diese (sowie eine Begründung) innerhalb von 7 Tagen an die zuständige EK.<sup>f</sup>

Für multizentrische Versuche wird empfohlen, dass der koordinierende Prüfer allfällige Sicherheits- und Schutzmassnahmen mit Begründung innerhalb von 7 Tagen an die Leit-EK und die zuständigen beteiligten EKs meldet.

Gleichzeitig hat die Prüfperson den Sponsor zu informieren, so dass dieser bei klinischen Versuchen der Kategorie B und C seiner Meldepflicht nachkommen und die Massnahmen zusätzlich innerhalb von 7 Tagen an Swissmedic melden kann.<sup>d</sup>

### *Jährliche Sicherheitsberichte (Annual Safety Report)*

Alle während einer klinischen Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse (inkl. solcher, die im Ausland aufgetreten sind) werden einmal jährlich zusammen mit Informationen über deren Schweregrad, deren Kausalität zur Intervention sowie der Sicherheit der an der Studie teilnehmenden Personen in einem sogenannten Annual Safety Report (ASR) oder auch DSUR (Development Safety Update Report), PSUR (Periodic Safety Update Report) zusammengefasst und der lokalen Ethikkommission von der Prüfperson vorgelegt.

Für klinische Studien der Kategorie B und C muss der Sponsor den Bericht auch an Swissmedic senden.<sup>d</sup>

Die Erstellung des ASRs erfolgt in Zusammenarbeit von Sponsor und Prüfperson und liegt in der Verantwortung des Sponsors. Eine Dokumentvorlage für einen ASR findet sich auf der Homepage der Swissethics.<sup>g</sup>

Zusammenfassungen der Meldepflichten zur Arzneimittelsicherheit an die Ethikkommission befinden sich ebenfalls auf der Homepage der Swissethics; zu Meldepflichten an die Swissemedic auf deren Homepage.

## **Definitionen**

AE <sup>h</sup>	<b>Adverse Event</b> Jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Probanden, der ein pharmazeutisches Präparat verabreicht erhalten hat. Das unerwünschte Ereignis muss nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Das unerwünschte Ereignis kann also jedes unerwünschte oder unbeabsichtigte Anzeichen (z.B. auch ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Erkrankungen, die vorübergehend mit der Verabreichung des Prüfpräparats in Zusammenhang gebracht wird, sein, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang mit dem Prüfpräparat in Erwägung gezogen wird.
DSUR	<b>Development Safety Update Report</b> Der DSUR ist ein internationaler Standard für die regelmässige Berichterstattung der Sicherheit von Produkten in der klinischen Entwicklung in der ICH Region und entspricht dem ASR in der EU.
PSUR	<b>Periodic Safety Update Report</b> Der PSUR oder auch PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) genannt, beschreibt die klinische Sicherheit von Produkten, die bereits eine Marktzulassung haben.

SAE <sup>h</sup>	<p>Serious Adverse Event</p> <p>Jedes AE, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tode führt</li> <li>• lebensbedrohlich ist</li> <li>• eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung zur Folge hat</li> <li>• zu einer dauerhaften und signifikanten Behinderung/Beeinträchtigung führt</li> <li>• eine erblich bedingte Abweichung/ein Geburtsdefekt ist</li> <li>• eine medizinische Intervention erfordert, um die oben genannten Folgen abzuwenden</li> </ul>
SUSAR <sup>h</sup>	<p>Suspected unexpected serious adverse reaction</p> <p>Als SUSAR werden solche Nebenwirkungen bezeichnet, die gleichzeitig unerwartet (unexpected) und schwerwiegend (serious) sind.</p>
ADR <sup>h</sup>	<p>Adverse Drug Reaction</p> <p>Jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel unabhängig von der Dosis. Unter „Reaktion auf ein Arzneimittel“ versteht man ein unerwünschtes Ereignis, dessen Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel als mindestens möglich bewertet wird, d.h. ein Kausalzusammenhang konnte nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Kausalzusammenhänge werden laut Definition der WHO folgendermassen klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sicher (certain)</li> <li>• wahrscheinlich (probably/likely)</li> <li>• möglich (possible)</li> <li>• unwahrscheinlich (unlikely)</li> <li>• konditional/nicht klassifiziert (conditional/unclassified)</li> <li>• nicht bewertbar/nicht klassifizierbar (unassessable/unclassifiable).</li> </ul>
Unexpected ADR <sup>h</sup>	<p>Unexpected Adverse Drug Reaction</p> <p>Jede unerwünschte Arzneimittelwirkung, deren Art oder Schweregrad nicht mit der vorhandenen Produktinformation (z.B. Investigator´s Brochure) übereinstimmt.</p>

## Referenzen

<sup>a</sup> ICH E6(R2) Guideline for Good Clinical Practice

<sup>b</sup> Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV), Art. 39-41

<sup>c</sup> Beispiel für Standardformular: CIOMS Form I

<sup>d</sup> Swissmedic-Webseite ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)): Sicherheitsaspekte bei klinischen Versuchen, inkl. Formularen und Anleitungen

<sup>e</sup> Humanforschungsgesetz (HFG), Art. 15

<sup>f</sup> KlinV, Art. 37

<sup>g</sup> Swissethics-Webseite ([www.swissethics.ch](http://www.swissethics.ch)): reporting templates

<sup>h</sup> ICH E2A Guideline for Clinical Safety Data Management