



Informationsblatt

Meldung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Versuchen mit Medizinprodukten

Dieses Informationsblatt bietet Ihnen eine Zusammenfassung der gesetzlichen Bestimmungen, und verweist auf hilfreiche Dokumente sowie relevante 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.^a Die geltenden Bestimmungen zu Meldewegen und -fristen von unerwünschten Ereignissen in klinischen Versuchen mit Medizinprodukten sind gesetzlich detailliert in KlinV Art. 42 geregelt.^b

Vorgehensweise^{b,c, e, l, m, n}

<p>Unerwünschtes Ereignis (adverse event = AE) <i>inklusive Produktmängel (Device deficiencies)</i></p>	<p>Alle AE und Produktmängel sind durch die Prüfperson sachgerecht in den CRFs bzw. in der AE Dokumentation zu erfassen.</p>
<p>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (Serious adverse event = SAE) bzw. Schwerwiegende Medizinproduktwirkung (Serious adverse device effect = SADE)^o</p>	<p><u>Klinischer Versuch der Kategorie A:</u> Es besteht keine unmittelbare Meldepflicht an die Ethikkommission (EK). Als Anwender des Medizinprodukts meldet die Prüfperson wie folgt an Swissmedic:^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Ereignis, das offensichtlich das Leben oder die Gesundheit einer Vielzahl von Personen unmittelbar schwerwiegend gefährdet oder gefährden könnte, unverzüglich, auf jeden Fall innerhalb von 2 Tagen • ein Ereignis, das zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Gesundheit geführt hat, unverzüglich, auf jeden Fall innerhalb von 10 Tagen • alle anderen Ereignisse unverzüglich, auf jeden Fall innerhalb von 30 Tagen <p><u>Klinischer Versuch der Kategorie C:</u> Wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Ereignis auf das Prüfprodukt oder auf einen im klinischen Versuch erfolgten Eingriff zurückgeführt werden kann, meldet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Prüfperson das Ereignis innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor • die Prüfperson das Ereignis innerhalb von 7 Tagen an die lokale EK • bei einem multizentrischen Versuch der koordinierende Prüfer innerhalb von 7 Tagen auch an andere beteiligte EK • der Sponsor das Ereignis innerhalb 7 Tagen mittels Standardformular auch an Swissmedic^g <p>Bei einem multizentrischen klinischen Versuch muss der Sponsor zudem die Übersichtstabelle gemäss Leitlinie MEDDEV 2.7/3^h bei Swissmedic einreichen.</p>

	Diese Tabelle wird im Laufe des Versuchs kumulativ ausgefüllt und schliesst auch die im Ausland aufgetretenen Ereignisse ein.
Unerwartete SADE (USADE)	Kat. A: Meldepflicht analog SAEs und SADEs Kat. C: Meldepflicht analog SAEs und SADEs

Die Entscheidung, ob ein Vorkommnis gemeldet werden sollte, ist nicht immer einfach. Eine Entscheidungshilfe finden Sie [hier](#).
Das Meldeformular bei klinischen Versuchen der Kategorie C an Swissmedic finden Sie [hier](#).

Sicherheits- und Schutzmassnahmen

Diese können notwendig werden, wenn neue Risiken oder relevante neue Aspekte bekannter unerwünschter Wirkungen vermutet werden.^c

In diesem Fall meldet der Prüfer diese (sowie eine Begründung) innerhalb von 2 Tagen an die lokale EK.

Für multizentrische Versuche wird empfohlen, dass der koordinierende Prüfer allfällige Sicherheits- und Schutzmassnahmen (sowie Begründung) innerhalb von 2 Tagen an die Leit-EK und die beteiligte lokale EK meldet.

Gleichzeitig hat die Prüfperson den Sponsor zu informieren, so dass dieser bei klinischen Versuchen der Kategorie C seiner Meldepflicht nachkommen und die Massnahmen zusätzlich innerhalb gleicher Frist an Swissmedic melden kann.^{ij}

Das Meldeformular an Swissmedic finden Sie [hier](#).

Jährliche Sicherheitsberichte (Annual Safety Report)^k

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 C muss der Sponsor den Bericht auch an Swissmedic senden.^c

Die Erstellung des ASRs erfolgt in Zusammenarbeit von Sponsor und Prüfperson und liegt in der Verantwortung des Sponsors. Eine Vorlage für die Erstellung eines „Annual Safety Report“ für „Investigator initiated trials“ (IITs) nach KlinV finden Sie [hier](#).
Eine Zusammenfassung zur Meldepflicht zur Arzneimittelsicherheit an die Ethikkommission finden Sie [hier](#) und an Swissmedic [hier](#).

Definitionen¹

AE	<p>Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis) Jedes ungewollte med. Vorkommnis bei der Anwendung des Medizinprodukts, sowohl bei einem Patienten/Probanden als auch bei dem Anwender oder anderen Personen. Das unerwünschte Ereignis muss nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Das unerwünschte Ereignis kann also jedes unerwünschte oder unbeabsichtigte Anzeichen (zum Beispiel auch ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Erkrankung, das/die vorübergehend mit der Anwendung in einen zeitlichen oder örtlichen Zusammenhang gebracht wird, sein, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang mit dem zu prüfenden Medizinprodukt in Erwägung gezogen wird. In Bezug auf Patienten/ Probanden schliesst diese Definition sowohl Vorkommnisse mit dem zu prüfenden Medizinprodukt als auch die mit einem Vergleichsprodukt ein. Auch Vorkommnisse im Zusammenhang mit der Anwendungsprozedur sind mit eingeschlossen.</p> <p>In Bezug auf Anwender oder andere Personen beschränkt sich die Definition des AEs auf Vorkommnisse mit dem Prüfprodukt.</p>
DSUR	<p>Development Safety Update Report 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 dem ASR in der EU.</p>
PSUR	<p>Periodic Safety Update Report Der PSUR oder auch PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) genannt, beschreibt die klinische Sicherheit von Produkten, die bereits eine Marktzulassung haben.</p>
SAE	<p>Serious Adverse Event (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) Jedes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führt • lebensbedrohlich ist • eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung zur Folge hat • zu einer dauerhaften und signifikanten Behinderung/Beeinträchtigung führt • eine erblich bedingte Abweichung/ein Geburtsdefekt ist • eine medizinische Intervention erfordert, um die oben genannten Folgen abzuwenden • zu einer Gefährdung, einer Missbildung oder zum Tod des Fötus führt • 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. <p>Eine geplante Hospitalisierung, sei es auf Grund einer Vorerkrankung oder auf Grund einer klinischen Behandlung gemäss Studienprotokoll ohne ernsthafte Verschlechterung des Gesundheitszustands, wird nicht als SAE angesehen.</p>
ADE	<p>Adverse Device Effect (Unerwünschte Medizinproduktwirkung) Ein unerwünschtes Ereignis, bei dem ein Kausalzusammenhang mit dem Medizinprodukt angenommen wird. Kausalzusammenhänge werden laut Definition der WHO⁹ folgendermassen klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sicher (certain) • wahrscheinlich (probably/likely) • möglich (possible) • unwahrscheinlich (unlikely) • konditional/nicht klassifiziert (conditional/unclassified) • nicht bewertbar/nicht klassifizierbar (unassessable/unclassifiable) <p>Diese Definition schliesst auch diejenigen unerwünschten Ereignisse mit ein, die auf einer unzureichenden Gebrauchsanweisung, einer unangemessenen Anwendung oder einer Fehlfunktion des zu prüfenden Medizinprodukts beruhen. Ebenso umfasst die Definition auch die Vorkommnisse, die Folge eines irrtümlichen oder vorsätzlichen Missbrauchs sind.</p>
SADE	<p>Serious Adverse Device Effect (Schwerwiegende unerwünschte Medizinproduktwirkung) Eine unerwünschte Medizinproduktwirkung, die in der Folge Charakteristika eines SAEs aufweist.</p>

USADE	Unanticipated serious adverse device effect (Unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Medizinproduktwirkung) Eine schwerwiegende unerwünschte Medizinproduktwirkung (SADE), deren Art, Auftreten, Schwere und Folgen bisher nicht im Risikoanalysebericht beschrieben ist.
Device Deficiency	Unzulänglichkeit eines Medizinprodukts hinsichtlich Design, Qualität, Haltbarkeit, Verlässlichkeit, Sicherheit oder Leistung, die sich in einer Fehlfunktion, einer missbräuchlichen bzw. fehlerhaften Anwendung oder einer unzureichenden Kennzeichnung zeigt.

Referenzen

- ^a ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice
- ^b Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV), Art. 42
- ^c Swissmedic-Webseite: Meldepflichten im laufenden Versuch mit Medizinprodukten, inkl. Formularen und Anleitungen
- ^d Medizinprodukteverordnung (MepV), Art. 15
- ^e Swissmedic Webseite: Vorkommnisse & FSCA melden (Materiovigilance) von Medizinprodukten
- ^f Formular zur Meldung eines Zwischenfalls mit einem zugelassenen Medizinprodukt (Kat. A)
- ^g Formular zur Meldung eines Sicherheitsproblems oder eines schwerwiegenden Ereignisses in der Schweiz an Swissmedic (Kat. C)
- ^h Leitlinie MEDDEV 2.7/3
- ⁱ Humanforschungsgesetz (HFG), Art. 12 und Art. 15
- ^j KlinV, Art. 37
- ^k KlinV, Art. 43, Abs. 3
- ^l ISO 14155
- ^m Informationsblatt zur Meldung schwerwiegender Vorkommnisse bei Medizinprodukten an Swissmedic
- ⁿ Merkblatt klinische Versuche MEP
- ^o 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^l