

## Informationsblatt

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

Dieses Informationsblatt bietet 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 des Sponsors. Die geltenden Bestimmungen zu Meldewegen und –fristen von unerwünschten Ereignissen in klinischen Versuchen mit Medizinprodukten sind gesetzlich detailliert in KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 35-37 geregelt.

#### Vorgehensweise

**Dokumentationspflicht Unerwünschtes Ereignis (Adverse event = AE)**

Art. 2 der EU-MDR<sup>b</sup> Ziffer 57 „**unerwünschtes Ereignis**“ bezeichnet ein nachteiliges medizinisches Ereignis, eine nicht vorgesehene Erkrankung oder Verletzung oder nachteilige klinische Symptome, einschliesslich anormaler Laborbefunde, bei Prüfungsteilnehmern, Anwendern oder anderen Personen im Rahmen einer klinischen Prüfung, auch wenn diese nicht mit dem Prüfprodukt zusammenhängen.

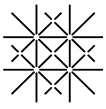
Dokumentiert werden müssen:

- alle unerwünschten Ereignisse (AE) einschliesslich aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE)
- Produktmangel (PM) / Device Deficiency (DD)
- alle unerwünschten Produktwirkungen / Adverse Device Effects (ADE) ob mit oder ohne Potential eines SADEs (ADE mit SAE-Potential)
- alle neuen Erkenntnisse zu einem bereits dokumentierten Ereignis
- siehe auch weiter unten, Auszug aus der KlinV-MEP<sup>a</sup>

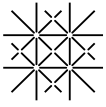
Dies gilt während des gesamten Untersuchungszeitraums, d.h. von der Einwilligung des Patienten bis zum letzten Protokoll-spezifischen Verfahren, einschliesslich eines Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums.

Das AE wird dabei erfasst, vollständig untersucht und im Quelldokument und entsprechenden Fallberichtsformular (Case Report Form, CRF) dokumentiert.

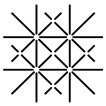
Die Dokumentation von AEs und SAEs durch den PI umfasst die Diagnose oder den Start der Symptome, das Start- und Enddatum des Ereignisses, die Behandlung des Ereignisses, die Auflösung des Ereignisses, die Bewertung der Schwere und des kausalen Zusammenhangs mit dem MD und/oder dem Untersuchungsverfahren (KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 32, ISO14155<sup>c</sup>).



	<p>Die Dokumentation von Produktmängeln (PM) durch den PI umfasst die Beschreibung des Ereignisses, das Startdatum, Informationen zum Prüfpräparat, ergriffene Maßnahmen in Bezug auf das Prüfpräparat und ob der PM zu einer AE geführt hat.</p> <p>Der Sponsor muss alle PM überprüfen und schriftlich dokumentieren, ob sie unter weniger günstigen Umständen zu einem SAE (PM mit SAE-Potenzial) hätten führen können (KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 32, ISO14155<sup>c</sup>).</p> <p>Vorhersehbare schwerwiegende unerwünschten Ereignisse und erwartete unerwünschte Produktwirkungen können im Protokoll zusammen mit ihrem wahrscheinlichen Auftreten, ihrer Abschwächung oder Behandlung aufgeführt werden.</p> <p><b>Kategorie A und C</b> nach KlinV-MEP<sup>a</sup> Art.32</p> <p>Der Sponsor muss folgende unerwünschten Ereignisse, die bei der Durchführung eines klinischen Versuchs auftreten, standardisiert dokumentieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse aller Arten, die im Prüfplan als entscheidend für die Bewertung der Ergebnisse dieses klinischen Versuchs bezeichnet wurden;</li> <li>• alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse;</li> <li>• jeden Produktmangel, der bei Ausbleiben angemessener Massnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können;</li> <li>• alle neuen Erkenntnisse in Bezug auf ein bereits dokumentiertes Ereignis gemäss den Buchstaben a–c.</li> </ul> <p>Der Sponsor stellt Swissmedic und der zuständigen Ethikkommission auf deren Aufforderung hin die Dokumentation nach Absatz 1 zu.</p> <p>Die Definitionen unerwünschter Ereignisse und Produktmängel richten sich nach Artikel 2 Ziffern 57–59 EU-MDR<sup>b</sup>.</p>
<p><b>Meldepflicht Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (Serious adverse event = SAE)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Schwerwiegende Medizinproduktwirkung (Serious adverse device effect = SADE)</b></p>	<p>Art. 2 der EU-MDR<sup>b</sup> Ziffer 58 „<b>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</b>“ bezeichnet ein unerwünschtes Ereignis, das eine der nachstehenden Folgen hatte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Tod,</li> <li>b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des Prüfungsteilnehmers, die ihrerseits eine der nachstehenden Folgen hatte:</li> <li>c) lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung,</li> <li>d) bleibender Körperschaden oder dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion,</li> <li>e) stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung des Patienten,</li> <li>f) medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder eines bleibenden Körperschadens oder einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperfunktion,</li> <li>g) chronische Erkrankung,</li> <li>h) fötale Gefährdung, Tod des Fötus oder kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen oder Geburtsfehler.</li> </ol>



	<p><b><u>Kategorie A</u></b></p> <p>Bei klinischen Versuchen der Kategorie A meldet der Sponsor<sup>d</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>der zuständigen Ethikkommission: unverzüglich jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis, falls ein Kausalzusammenhang zwischen dem Ereignis und dem im klinischen Versuch angewandten Prüfverfahren festgestellt wurde; Absatz 2 ist anwendbar;</li><li>Swissmedic und der zuständigen Ethikkommission: die Meldungen nach EU-MDR<sup>b</sup> Art. 87–90.</li></ol> <p>Das heisst, dass neben der Meldung an die Ethikkommission auch Swissmedic über schwerwiegende Vorkommnisse mit den Prüfprodukten <u>gemäß dem Materiovigilance-Verfahren gemeldet</u> werden, wie bei CE-gekennzeichneten Medizinprodukten, die im Markt eingesetzt werden.</p> <p>Als Besonderheit für klinische Prüfungen <u>muss der Sponsor die Meldeaktivitäten der Anwender erfüllen</u>. Wenn an der Institution kein Materiovigilance-System etabliert ist, kann die Meldung mit dem MIR-Formular via <a href="mailto:materiovigilance@swissmedic.ch">materiovigilance@swissmedic.ch</a> unter Nennung des Studientitels eingereicht werden<sup>e-f</sup>.</p> <p><b><u>Kategorie C</u></b></p> <p>Bei klinischen Versuchen der Kategorie C meldet der Sponsor Swissmedic und der zuständigen Ethikkommission unverzüglich<sup>d</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das einen Kausalzusammenhang mit dem Prüfprodukt, dem Komparator oder dem Prüfverfahren aufweist oder bei dem ein Kausalzusammenhang durchaus möglich erscheint;</li><li>jeden Produktmangel, der bei Ausbleiben angemessener Massnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können;</li><li>alle neuen Erkenntnisse in Bezug auf ein bereits gemeldetes Ereignis nach den Buchstaben a und b.</li></ol> <p>Um eine unverzügliche Meldung sicherzustellen, kann der Sponsor zunächst eine unvollständige Meldung einreichen.</p> <p>Bei konformitätsbezogenen klinischen Versuchen der Unterkategorien C1 und C2 erstattet der Sponsor die Meldungen nach Absatz 1 zusätzlich denjenigen Vertragsstaaten, in denen der klinische Versuch durchgeführt wird oder werden soll.</p>
<p><b>Produktmangel (PM; Device deficiency)</b></p>	<p><b><u>Kategorie A und C</u></b></p> <p>Produktmängel, «die bei Ausbleiben angemessener Massnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können», müssen dokumentiert und gemeldet werden<sup>d</sup>.</p> <p>Art. 2 der EU-MDR<sup>b</sup> Ziffer 59. „<b>Produktmangel</b>“ bezeichnet eine Unzulänglichkeit bezüglich Identifizierung, Qualität, Haltbarkeit,</p>



	Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts, einschließlich Fehlfunktionen, Anwendungsfehlern oder Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Information.
<b>Sicherheits- und Schutzmassnahmen</b>	Müssen während der Durchführung eines klinischen Versuchs unverzüglich Sicherheits- und Schutzmassnahmen getroffen werden, so meldet der Sponsor diese Massnahmen sowie die Umstände, aufgrund derer sie notwendig wurden, der Ethikkommission innerhalb von 2 Tagen (KlinV-MEP <sup>a</sup> , Art. 34) <sup>g</sup> .
<b>Unerwartete SADE (USADE)</b>	<p><b><u>Kategorie A</u></b></p> <p>Meldepflicht analog SAEs und SADEs</p> <p><b><u>Kategorie C</u></b></p> <p>Meldepflicht analog SAEs und SADEs</p>
<b>Kategorisierung der unerwünschten Ereignisse</b>	<p>Unerwünschte Ereignisse werden durch den PI und den Sponsor nach folgendem Algorithmus kategorisiert<sup>h</sup>:</p> <p>Erfüllt das UE die Kriterien für den Schweregrad?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nein, es ist nicht schwerwiegend <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ist der Zusammenhang mit dem Gerät oder dem Verfahren möglich, wahrscheinlich oder kausal? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nein: nicht-assoziierte AE</li> <li>○ Ja: ADE</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Ja, es ist schwerwiegend: SAE <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ist der Zusammenhang mit dem Gerät oder dem Verfahren möglich, wahrscheinlich oder kausal? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nein: nicht-zusammenhängendes SAE</li> <li>○ Ja: SADE</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Ist es antizipiert (innerhalb der erwarteten Art, Schwere und Häufigkeit der Komplikationen)? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ - Nein: unvorhergesehenes SADE (USADE)</li> <li>○ - Ja: antizipiertes SADE (ASADE)</li> </ul> </li> </ul>



## Jährliche Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 35 (Annual Safety Report)<sup>i-l</sup>

Der Sponsor legt der zuständigen Ethikkommission einmal jährlich eine Liste der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Produktmängel (KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 33) vor und erstattet ihr einen Bericht über deren Schweregrad, deren Kausalität zum Produkt und zur Intervention sowie über die Sicherheit der teilnehmenden Personen (Annual Safety Report, ASR).

Bei klinischen Versuchen der Kategorie C, die auch im Ausland durchgeführt werden, sind zusätzlich die unerwünschten Ereignisse und Produktmängel im Ausland in die Liste und den Bericht aufzunehmen.

Für klinische Versuche der **Kategorie C** ist der jährliche Sicherheitsbericht auch an Swissmedic zuzustellen.

## Meldung von Abschluss, Abbruch und Unterbruch des klinischen Versuchs KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 36<sup>d</sup>

Der Sponsor meldet der Ethikkommission den Abschluss des klinischen Versuchs in der Schweiz innerhalb von 15 Tagen. Als Abschluss des klinischen Versuchs gilt der letzte Besuch der letzten teilnehmenden Person, sofern im Prüfplan nichts anderes bestimmt ist.

Der Sponsor meldet der Ethikkommission einen Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs innerhalb von 15 Tagen. In der Meldung sind die Gründe für den Abbruch oder den Unterbruch anzugeben.

Erfolgt der Abbruch oder Unterbruch aus Sicherheitsgründen, so gilt Folgendes:

- a. Die Meldung muss innerhalb von 24 Stunden erfolgen.
- b. Die Meldung muss zusätzlich denjenigen Vertragsstaaten erstattet werden, in denen der klinische Versuch durchgeführt wird oder werden soll.

Wird ein multizentrischer klinischer Versuch an einem der Durchführungsorte abgebrochen oder unterbrochen, so erstattet der Sponsor die Meldung nach den Absätzen 3 und 4 auch den übrigen beteiligten Ethikkommissionen.

Für klinische Versuche der **Kategorie C** sind die Meldungen von Abschluss, Abbruch und Unterbruch auch an Swissmedic zuzustellen

## Schlussbericht Art. 37<sup>i-k</sup>

Der Sponsor reicht der Ethikkommission einen Schlussbericht gemäss Anhang XV Kapitel I Abschnitt 2.8 und Kapitel III Abschnitt 7 EU-MDR<sup>b</sup> ein:

- a. innerhalb eines Jahres nach Abschluss des klinischen Versuchs;
- b. innerhalb von drei Monaten nach einem Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs.

Kann die Frist zur Berichterstattung nach Absatz 1 Buchstabe a aus wissenschaftlichen Gründen nicht eingehalten werden, so muss der Sponsor den Bericht einreichen, sobald er verfügbar ist. Im Prüfplan ist begründet anzugeben, wann der Schlussbericht eingereicht wird.

Dem Schlussbericht muss eine Zusammenfassung in allgemein verständlicher Sprache beigefügt werden.

Für klinische Versuche der **Kategorie C** ist der Schlussbericht auch an Swissmedic zuzustellen

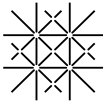


## Definitionen

<p>AE</p>	<p>Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis), EU-MDR<sup>b</sup> Art. 1 Ziffer 57</p> <p>Ein „unerwünschtes Ereignis“ bezeichnet ein nachteiliges medizinisches Ereignis, eine nicht vorgesehene Erkrankung oder Verletzung oder nachteilige klinische Symptome, einschliesslich anormaler Laborbefunde, bei Prüfungsteilnehmern, Anwendern oder anderen Personen im Rahmen einer klinischen Prüfung, auch wenn diese nicht mit dem Prüfprodukt zusammenhängen.</p>
<p>ASR</p>	<p>Annual Safety Report (Jährliche Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen), KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 35 und 38</p> <p>Eine Liste der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Produktmängel, deren Schweregrad, deren Kausalität zum Produkt und zur Intervention sowie über die Sicherheit der teilnehmenden Personen.</p>
<p>PSUR</p>	<p>Periodic Safety Update Report, EU-MDR<sup>b</sup> Art.1 Ziffer 86</p> <p>Der PSUR oder auch PBRE (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) genannt, beschreibt die klinische Sicherheit von Produkten, die bereits eine Marktzulassung haben.</p>
<p>SAE</p>	<p>Serious Adverse Event (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis), EU-MDR<sup>b</sup> Art. 1, Ziffer 58</p> <p>Ein „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ bezeichnet ein unerwünschtes Ereignis, das eine der nachstehenden Folgen hatte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tod,</li> <li>b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des Prüfungsteilnehmers, die ihrerseits eine der nachstehenden Folgen hatte: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung,</li> <li>ii. bleibender Körperschaden oder dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion,</li> <li>iii. stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung des Patienten,</li> <li>iv. medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder eines bleibenden Körperschadens oder einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperfunktion,</li> <li>v. chronische Erkrankung,</li> </ul> </li> <li>c) Fötale Gefährdung, Tod des Fötus oder kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen oder Geburtsfehler.</li> </ul>

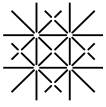


<p>ADE</p>	<p>Adverse Device Effect (Unerwünschte Medizinproduktwirkung), ISO 14155<sup>c</sup></p> <p>Unerwünschtes Ereignis, das möglicherweise, wahrscheinlich oder kausal mit der Anwendung eines Prüfprodukts oder -verfahrens zusammenhängt. Kausalzusammenhänge werden laut Definition der MDCG 2020-10/1<sup>m</sup> folgendermassen klassifiziert:</p> <p><i>Nicht zuordenbar:</i> Der Zusammenhang mit dem Gerät oder Verfahren kann ausgeschlossen werden.</p> <p><i>Möglich:</i> Der Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfgeräts ist schwach, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Alternative Ursachen sind ebenfalls möglich.</p> <p><i>Wahrscheinlich:</i> Der Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfprodukts scheint relevant und/oder das Ereignis kann nicht vernünftig durch eine andere Ursache erklärt werden.</p> <p><i>Kausaler Zusammenhang:</i> Das schwerwiegende Ereignis steht zweifelsfrei im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder mit Verfahren.</p> <p>Dies schließt jedes unerwünschte Ereignis ein, das auf eine unzureichende oder inadäquate Gebrauchsanweisung, Anwendung, Implantation, Installation, Bedienung oder eine Fehlfunktion des zu untersuchenden Medizinprodukts zurückzuführen ist. Dies schließt jedes Ereignis ein, das das Ergebnis eines Anwendungsfehlers oder eines vorsätzlichen Missbrauchs ist.</p>
<p>SADE</p>	<p>Serious Adverse Device Effect (Schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produktes)</p> <p>Ist eine unerwünschte Wirkung des Produkts, die durch die typischen Folgen für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gekennzeichnet ist (ISO14155<sup>c</sup> Abs. 3.36)</p> <p>Der Sponsor dokumentiert und meldet jeden Produktmangel, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können (EU-MDR<sup>b</sup> Art. 80 Abs 1 Buchstabe c; und KlinV-MEP<sup>a</sup> Art. 33 b).</p>
<p>USADE</p>	<p>Unanticipated serious adverse device effect (unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts), ISO 14155<sup>c</sup> Abs. 3.42</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (SADE), die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der aktuellen Version des Berichts der Risikoanalyse nicht identifiziert wurde.</p>



Produktmangel (PM)/ Device Deficiency	Produktmangel (Device Deficiency), EU-MDR <sup>b</sup> Art. 2 Abs. 59  „Produktmangel“ bezeichnet eine Unzulänglichkeit bezüglich Identifizierung, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts, einschließlich Fehlfunktionen, Anwendungsfehlern oder Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Information.
Fehlfunktion/ Malfunction	Fehlfunktion (Malfunction), ISO 14155 <sup>c</sup>  Versagen eines Prüfprodukts bei der bestimmungsgemäßen Verwendung gemäß der Gebrauchsanweisung oder dem Prüfplan.





## Referenzen

- <sup>a</sup> Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten ([KlinV-MEP](#)) vom 1. Juli 2020
- <sup>b</sup> Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte ([EU-MDR](#))
- <sup>c</sup> Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice ([ISO 14155:2020](#))
- <sup>d</sup> Swissmedic [Formular](#) «Klinische Versuche mit Medizinprodukten - SAE-CH und DD-CH»
- <sup>e</sup> Swissmedic [Vorlage](#) «Manufacturer Incident Report (MIR) for Serious Incidents (MDR/IVDR) and Incidents (AIMDD/MDD/IVDD)»
- <sup>f</sup> Swissmedic [Guidance document](#) «MDV Incident Manufacturer»
- <sup>g</sup> Swissmedic [Formular](#) «Klinische Versuche mit Medizinprodukten - Meldung von Sicherheitsmassnahmen»
- <sup>h</sup> Swissethics [Auszug aus dem Protokolltemplate](#)
- <sup>i</sup> Swissmedic [Formular](#) «Klinische Versuche mit Medizinprodukten - Amendments, Meldungen und Berichte»
- <sup>j</sup> Swissethics [Overview](#) of safety reporting to the (Lead-) Ethics Committee and to Swissmedic
- <sup>k</sup> Swissethics [Guidance document](#) «Substantial modifications to clinical investigations of medical devices»
- <sup>l</sup> Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.0 ([MDCG 2020-10/2](#))
- <sup>m</sup> Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745 ([MDCG 2020-10/1](#))

Hilfreiche Informationen sind ausserdem zu finden im «[Merkblatt Klinische Versuche mit Medizinprodukten](#)» von Swissmedic