

Meldung von AEs/SAEs für klinische Versuche mit IMP und ATMP (KlinV)

Änderungshinweis: Anpassung an Details aus der Verordnungsrevision

Co-Autoren: Lara Bernasconi

1. Zweck

Dieses Dokument beschreibt die Dokumentationspflichten und Meldebestimmungen für AEs/SAEs bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln und ATMP gemäss KlinV.

2. Abkürzungen und Definitionen

2.1. Abkürzungen

(S)ADR	(Serious) Adverse Drug Reaction
(S)AE	(Serious) Adverse Event
ATMP	Advanced Therapeutic Medicinal Product
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
EK	Ethikkommission
GCP	Good Clinical Practice
GT	Gene Therapy (Gentherapie)
GVO	Gentechnisch Veränderte Organismen
HMG	Heilmittelgesetz
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IMP	Investigational Medicinal Product (Arzneimittel)
KlinV	Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TpP	Transplant Product (Transplantatprodukt)
WHO	World Health Organization

2.2. Definitionen

Die Definition unerwünschter Ereignisse richtet sich nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis (ICH GCP E6) bzw. ICH E2A und ICH E2D.

AEs

Betreffend Definition der AEs siehe Dokument *AE Management (ClinO / KlinV)* (DMSUSZ-1824642429-914).

SAEs

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gilt jedes Ereignis, das:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- zu einer nicht vorgesehenen stationären Behandlung führt oder deren Verlängerung erforderlich macht,
- zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt,
- eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis ist (nur bei IMPs).

ADRs/SADRs (UAWs/SUAWs)

Sofern bei einem unerwünschten Ereignis bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis der Verdacht eines Kausalzusammenhangs mit dem Prüfpräparat besteht, wird dieses als unerwünschte bzw. schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung bezeichnet.

SUSARs

Als SUSAR bezeichnet man ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das vermutlich im kausalen Zusammenhang mit einem Prüfpräparat steht und dessen Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information (Investigator's Brochure (IB) oder Fachinformation) über das Prüfpräparat übereinstimmt:

- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis +
- Kausaler Zusammenhang mit Prüfpräparat vermutet +
- Unerwartet, bisher nicht beschrieben (in IB oder Fachinformation)

3. Verantwortlichkeiten

Die Hauptverantwortung liegt beim Sponsor bzw. Sponsor-Investigator. Dieser muss sicherstellen, dass die beschriebenen Dokumenteninhalte, zusammen mit dem Dokument *AE Management (ClinO / KlinV)* (DMSUSZ-1824642429-914), nach erfolgtem Training vom jeweiligen Prüfzentrum/der jeweiligen Prüfperson umgesetzt werden. Die Behörden können den Nachweis eines solchen Safety Trainings vom Sponsor und den Mitgliedern des Forscherteams verlangen und während einer Inspektion kontrollieren. Das CTC bietet auf Anfrage Termine für ein Safety Training an.

4. Referenzen

- | | |
|--|------------------------|
| • AE Management (ClinO / KlinV) | DMSUSZ-1824642429-914 |
| • SAE Report Form IMP | DMSUSZ-1824642429-1076 |
| • SAE Report Form TpP, GT, GVO | DMSUSZ-1824642429-1077 |
| • Jährlicher Sicherheitsbericht bei klinischen Versuchen | DMSUSZ-1824642429-909 |
| • CIOMS Form (WHO Formular für Meldung an die Behörde) | |
| • ICH GCP E6 (R2) und ICH E2A, E2D | |
| • HMG, KlinV | |
| • Swissmedic-Dokumente für ATMP: Biovigilanz BW314_00_984_MB, ATMP BW315_00_961_MB und Report Form BW315_00_960_FO | |

5. Ablauf

Gemäss KlinV (Art. 21, 22) finden die Vorschriften zu klinischen Versuchen mit Arzneimitteln sinngemäss Anwendung bei klinischen Versuchen mit ATMP.

5.1. Dokumentation bei unerwünschten Ereignissen (AEs, KlinV Art. 39) und bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs, KlinV Art. 40)

Treten bei der Durchführung eines klinischen Versuchs bei teilnehmenden Personen unerwünschte Ereignisse (AEs) auf, die nicht als schwerwiegend zu qualifizieren sind, so muss die Prüfperson diese in folgender Weise dokumentieren:

- Kat. A** Keine standardisierte Dokumentation von AEs erforderlich
- Kat. B** Standardisierte Dokumentation im CRF von AEs, sofern im Prüfplan als kritisch für die Sicherheitsbewertung bezeichnet oder von Behörden gefordert
- Kat. C** Standardisierte Dokumentation im CRF von AEs, ausser in begründeten Ausnahmefällen, wenn der Sponsor im Prüfplan unerwünschte Ereignisse, welche als nicht kritisch für die Sicherheitsbewertung bezeichnet sind, von der Dokumentationspflicht ausnimmt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) müssen für **alle Kategorien** in standardisierter Weise durch die Prüfperson dokumentiert werden, ausgenommen der Ereignisse, die gemäss Prüfplan nicht meldepflichtig sind.

5.2. Meldungen und Berichterstattung

Die Anforderungen an Meldepflichten und Berichterstattung sind, abgesehen von den sofortigen Schutzmassnahmen gemäss KlinV, je nach Risikokategorie des Versuchs zum Teil unterschiedlich geregelt.

Bei klinischen Versuchen der Kategorie A erfolgen die Meldungen von SADRs und ADRs mit Arzneimitteln nach der im HMG festgelegten Pharmakovigilanz. Für die Risikokategorien B und C gelten die Meldepflichten gemäss KlinV, siehe 5.2.3.

Für ATMP gelten die Regelungen für Biovigilanz (Swissmedic Homepage BW314_00_984).

5.2.1. Meldung bei Sicherheits- und Schutzmassnahmen (KlinV Art. 37)

Müssen während der Durchführung eines klinischen Versuchs unverzüglich Sicherheits- und Schutzmassnahmen getroffen werden, so müssen diese sowie die Umstände, aufgrund derer sie notwendig wurden, wie folgt gemeldet werden:

- Kat. A/B/C** Meldung innerhalb **24 Stunden** durch Prüfperson an Sponsor.
- Kat. A** Meldung innert **7 Tagen** durch Prüfperson an Ethikkommission (EK)
- Kat. B/C** Meldung innert **7 Tagen** durch Prüfperson an EK / durch Sponsor an Swissmedic

Bei klinischen Versuchen mit devitalisierten menschlichen Geweben oder Zellen (HMG Art. 2a Absatz 2) sind die Meldungen an EK und Swissmedic innert **2 Tagen** zu erstatten.

5.2.2. Meldeverfahren für SAEs (KlinV Art. 40; 1-2)

Die Prüfperson meldet SAEs, sofern im Prüfplan nicht anders vorgesehen, wie nachfolgend aufgeführt.

- Kat. A/B/C** Alle SAEs Innert **24 Stunden** durch Prüfperson an Sponsor (ausgenommen Ereignisse, die gemäss Prüfplan nicht meldepflichtig sind)

In **ATMP-Studien** gilt für den Sponsor bei sämtlichen Todesfällen in der Schweiz zusätzlich eine **Meldefrist von 7 Tagen** an Swissmedic (Swissmedic Merkblatt BW315_00_961_MB).

5.2.3. Meldeverfahren für ADRs (UAWs)/SADRs (SUAWs)

Arzneimittelstudien Kategorie A

Bei klinischen Versuchen der **Kategorie A** gilt die **Pharmakovigilanz** (HMG Art 59, Abs. 5). Meldepflichtige Ereignisse müssen gemäss dem elektronischen Vigilanzsystem EIViS und dem UAW-Meldeformular auf der Swissmedic-Homepage zur Begutachtung direkt an Swissmedic geschickt werden.

Kat. A	Unerwartete ADRs	Innert 60 Tagen durch Sponsor an Swissmedic
	SADRs	Innert 15 Tagen durch Sponsor an Swissmedic

Arzneimittelstudien Kategorie B/C

SADRs und ADRs in klinischen Versuchen mit Arzneimitteln der Kategorien B und C müssen dokumentiert werden, es besteht jedoch keine unverzügliche Meldepflicht an EK/Swissmedic.

ATMP-Studien (Swissmedic Merkblatt BW315_00_961_MB):

Für SADRs der **Kategorien B/C** gilt zusätzlich eine **Meldefrist von 15 Tagen** an **Swissmedic**. Dies betrifft auch:

- Schwerwiegende Ereignisse während der Spende oder während der Vorbereitung der Spende (inklusive Ereignisse, die im Zusammenhang stehen mit der Verabreichung von Arzneimitteln, die im Hinblick auf die vorgesehene Entnahme verabreicht werden);
- Verdacht auf virale, bakterielle oder andere Kontamination durch das ATMP;
- Schwerwiegende Ereignisse während der Verabreichung eines ATMP (z.B. während eines chirurgischen Eingriffs, der für die Applikation eines TpP nötig ist oder eine Injektion).
- Schwerwiegende Ereignisse, die auf einen Qualitätsmangel des ATMP, deren Zutaten (Materialien zur Konservierung, Medien, virale Vektoren usw.) oder auf ein Medizinprodukt bzw. Matrizen, die Bestandteile des Produktes sind, in Zusammenhang stehen können;
- Exceptional Release einer ATMP «Out of Specification» (OOS) Charge (Guideline on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products as a new Part IV of EudraLex Volume 4).
- Freisetzung des GVOs in die Umwelt, Übertragung auf andere Personen oder Tiere (bei Arzneimitteln, welche aus GVO bestehen oder GVO enthalten).

Sämtliche Meldungen müssen mittels CIOMS Formular und/oder mittels Swissmedic-Formular «BW315_00_960d_FO» erfolgen (eigene Formulare mit analogen Informationen werden akzeptiert). Zusätzliche Angaben sind als Begleitbrief einzureichen.

5.2.4. Meldeverfahren für SUSARs (KlinV Art. 41, 1-5)

Die Prüfperson meldet alle SAEs dem Sponsor. Der Sponsor identifiziert SUSARs. In einem multizentrischen klinischen Versuch informiert der Sponsor oder die koordinierende Prüfperson alle an der Studie beteiligten Prüfpersonen über SUSARs, die an einem der Durchführungsorte auftreten.

Meldung durch Prüfperson an EK:

Alle Kat.	SUSARs tödlich oder lebensbedrohlich	Innert 7 Tagen
	SUSARs (alle anderen)	Innert 15 Tagen

Meldung durch Sponsor an Swissmedic:

Kat. A	Siehe Meldeverfahren für ADRs/SADRs unter 5.2.3.	
Kat. B/C	SUSARs tödlich oder lebensbedrohlich	Innert 7 Tagen
	SUSARs (alle anderen)	Innert 15 Tagen

Die Meldepflichten gelten auch dann, wenn ein Ereignis nach Abschluss des klinischen Versuchs aufgetreten ist, oder wenn erst nach Abschluss des klinischen Versuchs von einem solchen Verdachtsfall Kenntnis erlangt wird.

5.2.5. Jährlicher Bericht zu Sicherheit und allgemeinem Fortschritt (KlinV Art. 43)

Die Prüfperson ist verpflichtet, der zuständigen Ethikkommission einmal jährlich eine Liste aller SAEs/SUSARs und daraus abgeleitet einen jährlichen Bericht über deren Schweregrad, deren Kausalität zur Intervention sowie über die Sicherheit der teilnehmenden Personen vorzulegen und die EK über den allgemeinen Fortschritt des klinischen Versuchs zu informieren (DMSUSZ-1824642429-909). Der Sponsor ist für die Inhalte des Sicherheits- und Fortschrittsberichtes verantwortlich und muss den Bericht bei Versuchen der Kategorien B und C an Swissmedic schicken.

Kat. A	1x/Jahr durch Prüfperson an EK
Kat. B/C	1x/Jahr durch Prüfperson an EK/Sponsor an Swissmedic

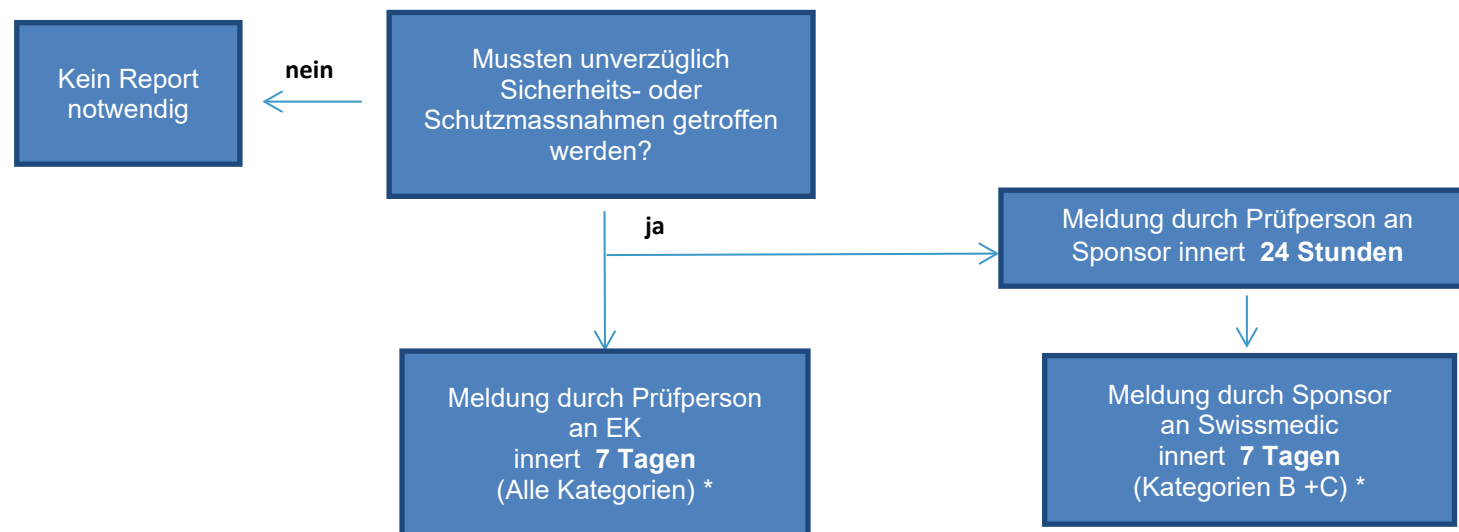
Bei klinischen Versuchen, die nach gleichem Prüfplan auch im Ausland durchgeführt werden, sind zusätzlich auch die Ereignisse im Ausland in die Liste und den Bericht aufzunehmen.

ATMP-Studien:

Bei gesunden Probanden müssen zusätzlich alle AEs, die in der Schweiz und im Ausland aufgetreten sind, tabellarisch dargestellt werden (Swissmedic Merkblatt BW315_00_961_MB).

6. Flow-Charts

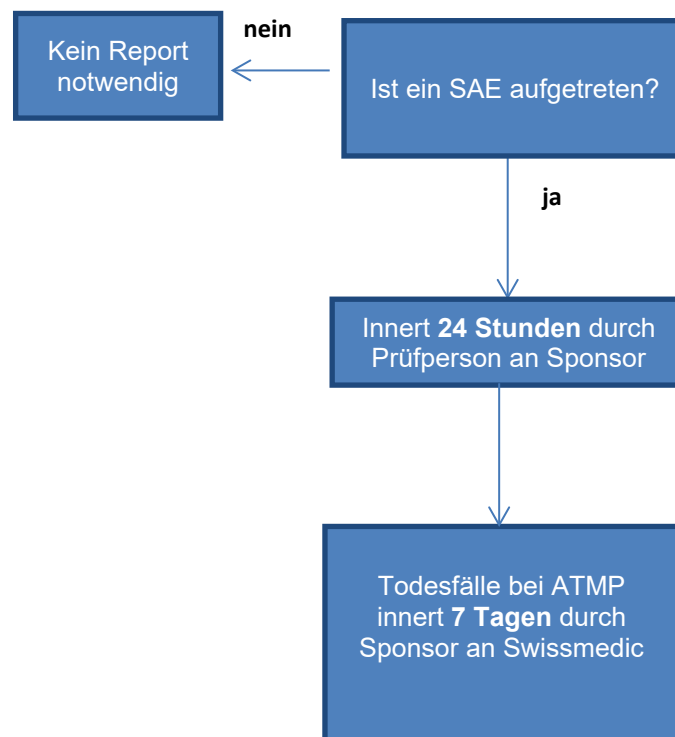
6.1. Meldeverfahren für unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen



* Meldung bei Sicherheits- und Schutzmassnahmen in klinischen Versuchen mit devitalisierten menschlichen Geweben oder Zellen (HMG Art. 2a Absatz 2) innert **2 Tagen**.

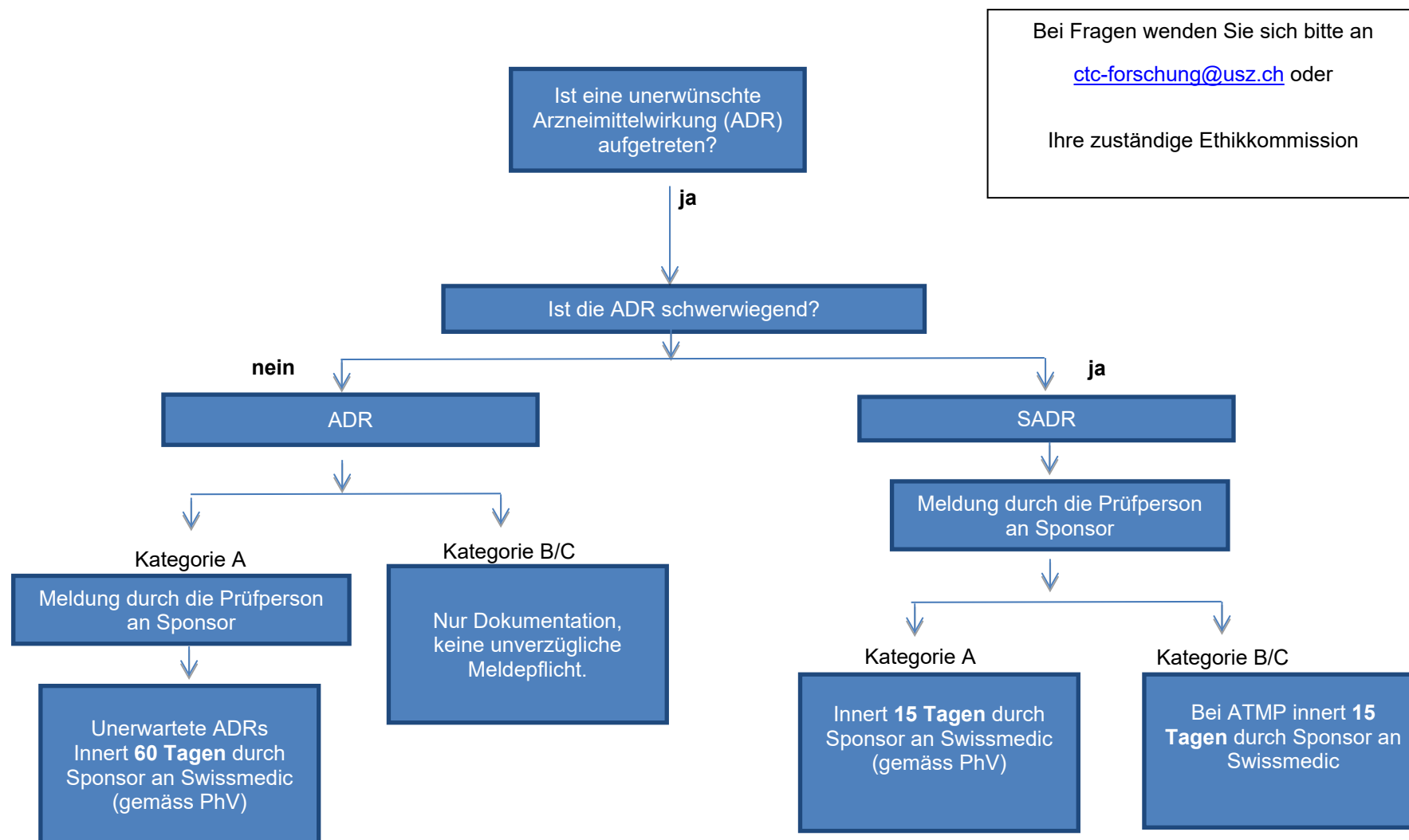
Bei Fragen wenden Sie sich bitte an
ctc-forschung@usz.ch oder
 Ihre zuständige Ethikkommission

6.2. Meldeverfahren für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SAEs)

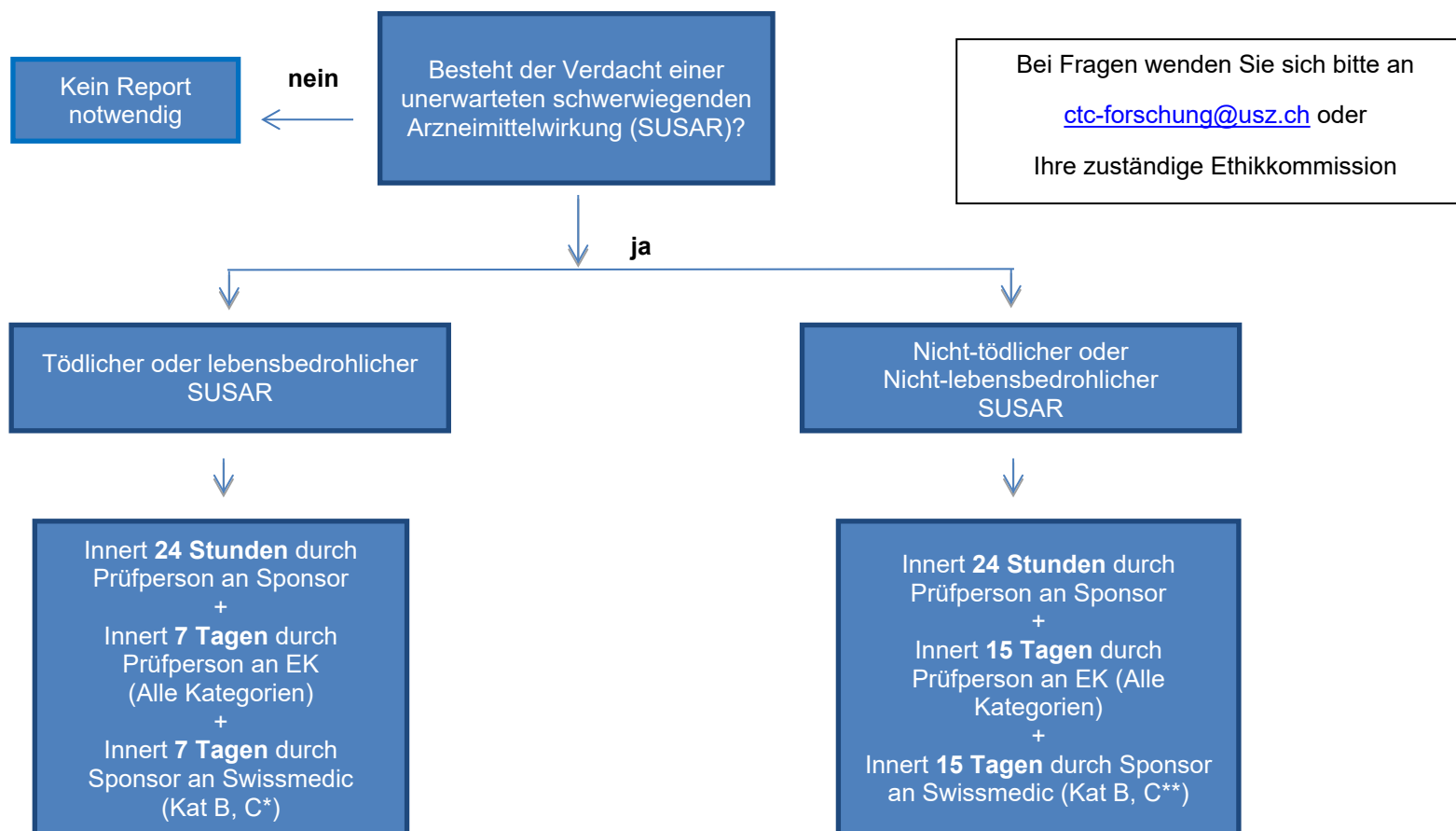


Bei Fragen wenden Sie sich bitte an
ctc-forschung@usz.ch oder
Ihre zuständige Ethikkommission

6.3. Meldeverfahren für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (ADRs/SADRs)



6.4. Meldeverfahren für Verdachtsfälle Unerwarteter Schwerwiegender Arzneimittelwirkungen (SUSARs)



****Meldungen an Swissmedic bei Kat. A Studien→siehe Meldeverfahren für ADRs/SADRs**