

## **Merkblatt**

### **Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse während eines klinischen Versuchs mit ATMP sowie weiteren Produkten (Bakteriophagen etc.) und Verfahren**

**Identifikationsnummer:** BW315\_00\_961

**Version:** 6.0

**Gültig ab Datum:** 15.02.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Begriffsbestimmungen, Abkürzungen .....</b>	<b>2</b>
1.1	Begriffsbestimmungen .....	2
1.2	Abkürzungen .....	3
<b>2</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Rechtliche Grundlagen .....</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Meldung von Todesfällen, SUSAR und SADR mit einem verabreichten ATMP während eines klinischen Versuchs mit ATMP .....</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Meldung von dringenden Sicherheitsmassnahmen aus klinischen Versuchen mit ATMP .....</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>Einreichung des jährlichen Sicherheitsberichtes .....</b>	<b>6</b>

## 1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

### 1.1 Begriffsbestimmungen

#### ***Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)***

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) umfassen sowohl die Transplantatprodukte gemäss Transplantationsgesetzgebung (z.B. somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte), wie auch Gentherapeutika und andere Nukleinsäure-basierte Präparate, wie sie im Heilmittelgesetz und unter Berücksichtigung von Artikel 5 Absatz 2 des Gentechnikgesetzes (GTG; SR 814.91) und Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe d der Freisetzungsverordnung (FrSV; SR 814.911) definiert sind. Darunter fallen auch Kombinationen von ATMP mit Medizinprodukten oder xenogene Zellen oder Gewebe.

ATMP sind den Arzneimitteln gleichgestellt und damit auch dem Heilmittelgesetz (HMG) unterworfen.

Nach Art. 3 Bst. b der Freisetzungsverordnung (FrSV) wird biologisch aktives genetisches Material, welches DNA und RNA beinhaltet, grundsätzlich Mikroorganismen zwar gleichgestellt, jedoch nicht zwingend als Mikroorganismen betrachtet. Um diese rechtliche Ausgangslage zu berücksichtigen und die Anwendung eines risiko-basierten Ansatzes zu ermöglichen, gehören dem Begriff ATMP auch Präparate an, bei denen genetische Informationen in somatische Zellen eingeführt werden wie z.B. Oligonukleotide, Vektoren, mRNA (inkl. Impfstoffe) und antisense RNA (asRNA). Bei Meldungen zur Freisetzung in die Umwelt werden gemäss Art. 81 VAM und Art. 43 FrsV BAFU, EFBS und BAG benachrichtigt /einbezogen.

Das Merkblatt gilt auch für Produkte und Verfahren wie autologe Transplantate und andere Therapien wie etwa Bakteriophagen, Blut- und Pathogen-Inaktivierungsverfahren sowie Verfahren für nicht standardisierbare Arzneimittel/Transplantatprodukte welche nicht unter der Definition der ATMP fallen aber ähnlichen Vorgehen entsprechen.

## 1.2 Abkürzungen

ASR	Annual Safety Report
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
DSUR	Development Safety Update Report
GT	Gentherapie
GVO	Genetisch veränderte Organismen
OOS	Out of Specification
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TpP	Transplantatprodukt

## 2 Einleitung und Zielsetzung

Für klinische Versuche mit ATMP gelten gemäss KlinV Art. 21 und 22 die Vorschriften der KlinV zu klinischen Versuchen mit Arzneimitteln sinngemäss.

Dieses Merkblatt beschreibt die Meldepflichten von Prüfpersonen und Sponsoren während eines klinischen Versuchs mit ATMP: Meldung unerwünschter Ereignisse (gemäss Art. 41 KlinV) und dringender Sicherheitsmassnahmen (gemäss Art. 37 Abs. 1 und 3 KlinV) sowie die Einreichung jährlicher Sicherheitsberichte (gemäss Art. 43 KlinV).

## 3 Rechtliche Grundlagen

Schweiz

- Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1)
- Arzneimittelverordnung (VAM; SR 812.212.21)
- Freisetzungsverordnung (FrSV; SR 814.911)
- Gentechnikgesetz (GTG; SR 814.91)
- Heilmittelgesetz (HMG; SR 812.21)
- Transplantationsgesetz (SR 810.21)
- Transplantationsverordnung (SR 810.211)
- Verordnung über klinische Versuche (KlinV; SR 810.305)

International

- EU-Verordnung 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien
- Eudralex Volume 4, Part IV, GMP für ATMP vom 22. November 2017
- ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting - Scientific guideline
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)

## 4 Meldung von Todesfällen, SUSAR und SADR mit einem verabreichten ATMP während eines klinischen Versuchs mit ATMP

Gemäss Artikel 41, Absatz 4 KlinV müssen Swissmedic alle unterwarteten und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus der Schweiz, die einen vermuteten Zusammenhang mit dem verabreichten ATMP haben, sogenannte **Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions** (SUSARs), gemeldet werden.

Auf Grund der Neuartigkeit und fehlenden Erfahrungen mit ATMP, ist der Sponsor gemäss Artikel 41 Absatz 4 KlinV aufgefordert, zusätzlich sämtliche **Serious Adverse Events** (SAEs), die einen vermuteten Zusammenhang mit dem verabreichten ATMP, sogenannte **Serious Adverse Drug Reactions** (SADRs), die während der klinischen Studie in der Schweiz auftreten, Swissmedic zu melden.

Ausserdem sind sämtliche Todesfälle, die während der klinischen Studie in der Schweiz auftreten, auch an Swissmedic zu melden.

Die Meldung beinhaltet schwerwiegende Arzneimittelwirkungen bzw. Ereignisse, die nicht nur mit dem ATMP selbst sondern auch mit folgenden Vorkommnissen in Zusammenhang stehen können:

- Schwerwiegende Ereignisse während der Spunde oder während der Vorbereitung der Spunde (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).

Swissmedic behält sich vor, in bestimmten Fällen die o. g. Meldungen auch aus dem Ausland zu verlangen.

### Meldefristen

Todesfälle und SUSARs: Innert 7 Tagen bei tödlichen oder lebensbedrohenden SUSARs und innert 15 Tagen bei den übrigen meldepflichtigen Ereignissen (Art. 41 Abs. 2 und 4 KlinV).

SADRs: Innert 15 Tagen.

### Meldeweg

Sämtliche Meldungen müssen mittels CIOMS-Formular und/oder mittels Formular [«BW315\\_00\\_960d FO Meldung unerwünschte Ereignisse klinV ATMP»](#) (eigene Formulare mit analogen Informationen werden akzeptiert) erfolgen. Zusätzliche Angaben sind als Begleitbrief einzureichen.

Sämtliche Unterlagen sind via E-Mail **über den Filetransfer Service (FTS)** zu senden. Um diesen Service nutzen zu können, wenden Sie sich bitte an [biovigilance@swissmedic.ch](mailto:biovigilance@swissmedic.ch).

Die Unterlagen müssen mindestens die folgenden Informationen enthalten:

- Name des ATMP mit Zusammensetzung, Studiencode, Swissmedic-Referenznummer, Studiennummer (und Land falls Meldung aus dem Ausland);
- Details zum Prüfpräparat (Angaben zur Dosierung, Art der Applikation, Verabreichungsdauer und Verabreichungsdaten);
- Angaben zum Patienten (Alter, Geschlecht, Krankengeschichte);
- Für Meldungen von SUSARs sollten entblindete Daten vorliegen;
- Berichtsquelle, genaue Beschreibung des SUSARs resp. SADR und deren Verlauf (Datum des Ereignisses, Symptome, wichtigste klinische Anzeichen, Angaben zu Schweregrad, zeitlicher Verlauf, evtl. Angaben über *dechallenge* / *rechallenge* und *outcome*);
- Angaben zur Co-Medikation (Beginn und Ende der Behandlung);
- Eine Analyse des Kausalzusammenhangs zwischen dem Ereignis und dem ATMP.

## 5 Meldung von dringenden Sicherheitsmassnahmen aus klinischen Versuchen mit ATMP

Aktuelle Sicherheitsrisiken müssen Swissmedic mitgeteilt werden, um die Sicherheit der Studienteilnehmer gewähren zu können (Art 37 Abs. 1 und 3 KlinV).

Unter Einbezug nationaler und internationaler Daten hat die Meldung folgendes zu beinhalten:

- Name des ATMP mit Zusammensetzung, Studiencode, Swissmedic-Referenznummer;
- Alle vermuteten neuen Risiken sowie relevante neue Aspekte bekannter unerwünschter Wirkungen, welche sicherheitsrelevante Massnahmen erfordern;
- Berichtsquelle, genaue Beschreibung der Risiken und Massnahmen.

Die Meldung muss elektronisch gesendet werden und muss eine kritisch wertende Zusammenfassung in Bezug auf die ergriffenen risikominimierenden Massnahmen enthalten.

Die Meldung muss getrennt vom jährlichen Sicherheitsbericht und als dringende Sicherheitsinformation gekennzeichnet sein.

### Meldefristen

Die Sicherheitsmassnahmen sind umgehend, spätestens innerhalb von 7 Tagen, Swissmedic zu melden.

Safety Signale sind unverzüglich nach dem Auftreten der als Sicherheitsrisiko eingestuftten Umstände zu melden.

### Meldeweg

Meldungen zu Sicherheitsmassnahmen sind via Swissmedic Submissions/Portal mittels Formular «[FO submission form](#)» einzureichen, s. [Klinische Versuche Arzneimittel \(swissmedic.ch\)](#).

## 6 Einreichung des jährlichen Sicherheitsberichtes

Gemäss Art. 43 KlinV ist der Sponsor verpflichtet Swissmedic einen jährlichen Sicherheitsbericht (auch **Development Safety Update Report**, DSUR oder **Annual Safety Report**, ASR genannt) einzureichen. Der Bericht ist eine Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes und der Handhabung der identifizierten und potentiellen Risiken von ATMP in klinischen Versuchen.

Der Sicherheitsbericht soll der ICH Guideline E2F entsprechen und muss mindestens folgende Angaben beinhalten:

- Name des ATMP mit Zusammensetzung, Studiencode, Swissmedic-Referenznummer (bei nationaler Studie);
- Berichtszeitraum;
- Begleitbrief oder im Formular mit Zusammenfassung und folgenden Angaben, falls nicht im Bericht ersichtlich: Stand des klinischen Versuchs in der Schweiz und im Ausland (Anzahl Zentren, Anzahl Patienten rekrutiert/abgebrochen/abgeschlossen, Anzahl SAEs/SADRs/SUSARs/NSADR in der Schweiz und im Ausland);
- Kritische Zusammenfassung des Sicherheitsprofils des ATMP und neue, relevante Sicherheitsaspekte und deren Auswirkung auf den klin. Versuch (inkl. Angaben zur Exposition);
- Tabellarische Aufzählung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (inkl. SUSARs und Qualitätsmängel) im In- und Ausland. Die Darstellungen sollten möglichst umfassend sein und Daten von Behandlungsgruppen und Vergleichsgruppen enthalten. Im Falle von internationalen Multizenterstudien, sollten die Daten der in der Schweiz behandelten Patienten separat noch zusätzlich dargestellt werden;
- Bei gesunden Probanden müssen zusätzlich **alle** AEs, die in der Schweiz und im Ausland aufgetreten sind, tabellarisch dargestellt werden.

### Meldefristen

Der Sicherheitsbericht muss einmal jährlich dem Institut eingereicht werden. Er soll jeweils 12 Monate einer laufenden klinischen Studie umfassen.

### Meldeweg

Sicherheitsberichte sind via Swissmedic Submissions/Portal mittels Formular «[FO submission form](#)» einzureichen, s. [Klinische Versuche Arzneimittel \(swissmedic.ch\)](#).

## Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
6.0	Inhaltliche Aktualisierung, Meldeadressen angepasst	pad
5.0	Transfer ATM Prozesse in Bereich Bewilligungen Neue Ident-Nummer vergeben Formale Anpassungen, neues Layout	dei