

Beachten Sie bitte, dass bei Swissmedic am 6.9.2018 eine Änderung der Einreichungspraxis und der Formulare erfolgt. Einreichungen werden wie folgt umgestellt:

- Bis am 5.9.2018 reichen Sie die Unterlagen bitte noch in Papierform ein.  
Ausnahme: Tabellarische Übersichtsmeldungen der SAE sowie Unterlagen mit weniger als 20 Seiten können Sie per E-Mail einreichen (an [clinicaltrials.devices@swissmedic.ch](mailto:clinicaltrials.devices@swissmedic.ch), Datenmenge maximal 3 MB).
- Ab 6.9.2018 reichen Sie tabellarische Übersichtsmeldungen der SAE weiterhin per E-Mail ein (an [clinicaltrials.devices@swissmedic.ch](mailto:clinicaltrials.devices@swissmedic.ch)). Für andere Einreichungen findet ein Wechsel auf elektronische Einreichungen statt, sie erfolgen neu auf dem Swissmedic Portal (eGov Service eMessage, [www.swissmedic.ch/emessage-de](http://www.swissmedic.ch/emessage-de)). Registrieren Sie sich dort als Benutzer. Beachten Sie die jeweils aktuellsten Informationen von Swissmedic auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci). Dort finden Sie die Formulare und die eDok Ordnerstruktur.

## Inhalt

1	Zielsetzung.....	3
2	Einleitung .....	3
3	Gültige Rechtstexte und Normen .....	3
4	Einhaltung der Norm EN ISO 14155.....	4
5	Bewilligung von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten .....	4
	5.1 Versuchskategorien und zuständige Stellen .....	4
	5.2 Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von Medizinprodukteversuchen der Kategorie C .....	5
	5.2.1 Ersteinreichung eines Bewilligungsgesuchs an Swissmedic .....	5
	5.2.2 Formale Prüfung .....	5
	5.2.3 Fachliche Prüfung und Bewilligung .....	6
	5.2.4 Ablehnung .....	6
	5.2.5 Gebühren .....	6
	5.3 Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von kombinierten Versuchen .....	6
	5.4 Strahlenquellen, ionisierende Strahlen, Strahlenschutz .....	7
6	Beurteilungen und Überprüfungen durch Swissmedic .....	7
	6.1 Häufige Beanstandungen .....	7
	6.2 Inspektionen.....	8
7	Einreichungen an Swissmedic während der Durchführung von klinischen Versuchen (Melde- und Bewilligungspflichten).....	8
	7.1 Klinische Versuche der Kategorie A .....	8
	7.2 Klinische Versuche der Kategorie C .....	8
	7.2.1 Änderungen (Amendments).....	8
	7.2.2 Sicherheit (risks, safety measures).....	10
	7.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Produktmängel (serious adverse events SAE, device deficiencies).....	10

7.2.4	Jährliche Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen (annual safety report).....	12
7.2.5	Abschluss, Abbruch, Unterbruch des Versuchs .....	13
8	Anforderungen an die Aufbewahrung von Daten .....	13
9	EUDAMED Datenbank und öffentliche Register .....	13
10	Sponsoren mit Sitz im Ausland.....	14
11	Haftung im Schadensfall, Sicherstellung in Form einer Versicherung.....	14
12	Strafbestimmungen .....	14
	ANHÄNGE - Häufige Beanstandungen .....	15
A1:	Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Produktmängel .....	15
A2:	Risikomindernde Massnahmen.....	18
A3:	Umgang mit Mortalität, Behinderungen, Patients lost to follow-up.....	19
A4:	Ein- und Ausschlusskriterien, besonders verletzbare Personen.....	20
A5:	Bedenkfrist für die Einwilligung in invasive Eingriffe.....	21
	Kontakt bei Fragen.....	21
	Änderungshistorie .....	22

## 1 Zielsetzung

Dieses Merkblatt richtet sich an Sponsoren von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten, Auftragsforschungsinstitute (CRO) sowie an Prüfer. Es orientiert über Bewilligungsverfahren, Meldepflichten der Sponsoren und die Überwachung der klinischen Versuche durch das Schweizerische Heilmittelinstitut, Swissmedic.

## 2 Einleitung

Das Humanforschungsgesetz (HFG, SR 810.30) regelt die biomedizinische Forschung an Menschen auf Bundesebene und stützt sich auf international anerkannte Grundlagen.

- Das zu prüfende Medizinprodukt für die vorgesehene Anwendung an Menschen einen genügenden Entwicklungsstand aufweisen.
- Der Versuch wissenschaftlichen und ethischen Kriterien genügen.
- Die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit von Versuchspersonen geschützt werden.

Zu den Medizinprodukten gehören z.B. Implantate, therapeutische Geräte, diagnostische Produkte sowie andere Produkte<sup>1</sup>, nicht jedoch Arzneimittel oder Transplantatprodukte mit lebenden Zellen. Informationen über Arzneimittel und Transplantatprodukte finden Sie in separaten Dokumenten auf

- [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Humanarzneimittel > Klinische Versuche
- [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Humanarzneimittel > Besondere Arzneimittelgruppen > Transplantatprodukte

## 3 Gültige Rechtstexte und Normen

Die Informationen in diesem Merkblatt sind summarisch, konsultieren Sie daher im Einzelfall die gültigen Rechtstexte und Normen:

- Europäische Richtlinien - bisheriges Recht, insbesondere:
  - Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte, Anhänge 1, 6 und 7
  - Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte, Anhänge I, VIII und X
  - Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika, Anhang I
- Europäische Verordnungen - neues Recht (enthält Übergangsbestimmungen), insbesondere:
  - Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte
  - Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika
- Nationales Recht, insbesondere:
  - Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG, SR 810.30)
  - Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche, KlinV, SR 810.305).  
Zur Angleichung an neue EU Verordnungen über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika findet eine Revision der KlinV statt.
  - Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (Organisationsverordnung HFG, OV-HFG, SR 810.308)
  - Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG, SR 812.21)
  - Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic;

<sup>1</sup> Definition Medizinprodukte: Art. 4 Abs. 1 Bst. b Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21), Art. 1 Medizinprodukteverordnung (SR 812.213)

SR 812.214.5)<sup>2</sup>

- Normen:
  - EN ISO 14155, Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis.
  - Andere europäische harmonisierte Normen, welche den Stand von Wissenschaft und Technik in der Entwicklung und Herstellung von Medizinprodukten festlegen.
- Internationale Texte:  
Deklaration von Helsinki, Biomedizinkonvention, Zusatzprotokoll des Europarates zur Biomedizinkonvention, CIOMS-Richtlinien, etc.

## 4 Einhaltung der Norm EN ISO 14155

*Art. 5 KlinV; Anhang I Ziffer 2 KlinV*

- In der Schweiz ist die Einhaltung dieser Norm für klinische Versuche mit Medizinprodukten Pflicht.
- Die Norm EN ISO 14155 definiert international anerkannte Begriffe und beschreibt unter anderem die Inhalte notwendiger Dokumente sowie Pflichten der Beteiligten.

Bei klinischen Versuchen mit besonders geringer Gefährdung sind teilweise Abweichungen möglich, insbesondere für *post-market* Versuche. Der Schutz der teilnehmenden Personen und die Qualität und Sicherheit der Daten darf dabei nicht tangiert werden. Alle Abweichungen müssen zwingend im Prüfplan des klinischen Versuchs ausgewiesen sein. Die Abweichung ist zu beschreiben und die fehlende Auswirkung auf den Schutz der teilnehmenden Personen und die Qualität und Sicherheit der Daten ist zu begründen. Bei Abweichungen ist ein eigenes Kapitel im CIP empfehlenswert (z.B. „Einhaltung der Norm EN ISO 14155“).

## 5 Bewilligung von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten

### 5.1 Versuchskategorien und zuständige Stellen

*Art. 20 und 23-34 KlinV*

- *Klinische Versuche der Kategorie A:* Bei diesen Versuchen sind die zu untersuchenden Medizinprodukte in der Schweiz verkehrsfähig (CE Markierung vorhanden) und die Produkte werden im Versuch gemäss der CE markierten Gebrauchsanweisung angewendet. Insbesondere sind z.B. die geltenden Indikationen, Kontraindikationen, Geräteeinstellungen und Vorsichtsmassnahmen einzuhalten. Solche Versuche werden oft als *post-market* Versuche bezeichnet. Diese Versuche werden von der zuständigen kantonalen Ethikkommission geprüft und bewilligt. Die kantonale Ethikkommission entscheidet in der Schweiz alleine über die Zumutbarkeit von belastenden Zusatzuntersuchungen. Befolgen Sie für die Einreichung des Gesuchs Anweisungen der kantonalen Ethikkommission<sup>3</sup>.
- *Klinische Versuche der Kategorie C:* Bei diesen Versuchen sind die Medizinprodukte nicht CE markiert, oder werden nicht gemäss der CE markierten Gebrauchsanweisung angewendet, oder deren Anwendung wurde in der Schweiz verboten. Solche Versuche werden oft als *pre-market* Versuche bezeichnet. Diese Versuche können in der Schweiz beginnen, sobald sowohl die Bewilligung des Schweizerischen Heilmittelinstituts, Swissmedic, wie auch die Bewilligung der kantonalen Ethikkommission vorliegen. Bewilligungsgesuche können zeitgleich an beide Institutionen eingereicht werden. Bevor Sie den Versuch beginnen, achten Sie bitte darauf, dass Sie über beide Bewilligungen verfügen und diese auf identischen Versionen der

<sup>2</sup> Bis am 31.12.2018: Verordnung über die Gebühren des Schweizerischen Heilmittelinstituts (HGebV; SR 812.214.5).

<sup>3</sup> Liste und Informationen auf [www.swissethics.ch](http://www.swissethics.ch)

Versuchsunterlagen beruhen. Reichen Sie sonst zur Angleichung der Dokumente vor Versuchsbeginn eine Änderung ein (*Amendment*, siehe Kapitel 7.2.1).

Bemerkungen:

- *Devitalisiertes menschliches Gewebe*: Für klassische und aktive implantierbare Medizinprodukte nach Schweizer Recht, für deren Gewinnung devitalisiertes menschliches Gewebe verwendet wurde oder die solches Gewebe enthalten, ist keine Konformitätskennzeichnung vorgesehen. Diese Produkte sind in der Schweiz nicht verkehrsfähig, wenn sie vom Hersteller für den Markt noch nicht freigegeben wurden, oder wenn die Meldepflicht an Swissmedic noch nicht erfüllt ist<sup>4</sup>. Klinische Versuche mit solchen Produkten fallen in die Kategorie C.
- *Sonderanfertigungen*: Sonderanfertigungen sind nicht verkehrsfähig<sup>5</sup>, wenn der Sonderanfertiger systematisch Methoden verwendet, die präklinisch oder klinisch noch ungenügend validiert sind. Klinische Versuche mit solchen Produkten fallen in die Kategorie C.
- *Nicht konforme Medizinprodukte für die In-vitro Diagnostik (IVD)*: Bei zahlreichen Leistungsbewertungen von IVD findet keine medizinische Verwendung statt, insbesondere werden individuelle Testresultate nicht an Prüfer, behandelnde Ärzte, Patienten oder andere Personen mitgeteilt. Solche Forschungsvorhaben sind nicht klinische Versuche, sie werden allein von der Ethikkommission bewilligt.

## 5.2 Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von Medizinprodukteversuchen der Kategorie C

Art. 33, 36 und Anhang 4 KlinV; Art. 54 Abs. 4 Bst. b HMG; HGebV/GebV-Swissmedic

### 5.2.1 Ersteinreichung eines Bewilligungsgesuchs an Swissmedic

Ersteinreichung eines Bewilligungsgesuchs
Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510_00_005d_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ( <a href="http://www.swissmedic.ch/emessage-de">www.swissmedic.ch/emessage-de</a> ).

Die eDok Struktur, ein Erklärungsvideo, Formulare, Merkblätter und Informationen über das eGov Service eMessage finden Sie in verschiedenen Sprachen auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) und [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Wie einreichen.

Bei klinischen Versuchen der Kategorie C mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlen aussenden können, verweisen wir Sie zusätzlich auf Kapitel 5.4 dieses Merkblatts.

### 5.2.2 Formale Prüfung

Innert 7 Tagen prüft Swissmedic, ob sämtliche Unterlagen vorhanden sind. Unvollständige Einreichungen gelten als formal nicht korrekt und können von Swissmedic nicht bearbeitet werden. Swissmedic wird den Gesuchsteller in diesem Fall auffordern, ein vollständiges Gesuch einzureichen. Die Unterlagen werden nicht weiter bearbeitet. Sind sämtliche Unterlagen vorhanden, bestätigt Swissmedic den Eingang der formal korrekten Gesuchsunterlagen, teilt die europäische EUDAMED Nummer für den Versuch mit (falls nicht bereits vorhanden) und informiert, dass das Gesuch jetzt fachlich geprüft wird.

<sup>4</sup> Art. 3 HMG; Art. 2 Absatz 1 MepV; Art. 6 MepV.

<sup>5</sup> Zusätzlich zum verschreibenden Arzt beeinflusst der Sonderanfertiger diverse Aspekte des Designs und der Herstellung. Der Sonderanfertiger ist jedoch bei der Wahl seiner generellen Sonderanfertigungsmethoden nicht frei. Die Grundlegenden Anforderungen für Medizinprodukte sind nachweislich zu erfüllen, inkl. erforderliche klinische Daten. In der medizinischen Praxis sind Abweichungen von validierten Sonderanfertigungsmethoden nur für die Deckung individueller Bedürfnisse eines einzelnen Patienten statthaft. Anders die Lage in der Forschungspraxis. Nichtkonforme Methoden werden im Voraus (nicht individuell) festgelegt und sind in klinischen Versuchen der Kategorie C Gegenstand der Untersuchung.

### 5.2.3 Fachliche Prüfung und Bewilligung

Swissmedic kann während der fachlichen Prüfung Zusatzinformationen verlangen. Ist anhand der Unterlagen eine positive Beurteilung möglich, bewilligt Swissmedic den Versuch innert 30 Tagen, allenfalls mit Auflagen oder Bedingungen. Die fachliche Prüfung kann sich in bestimmten Fällen auf 60 Tage verlängern (bei First-in-man Versuchen, Herstellung in einem neuem Verfahren oder Heilmittel, die ionisierende Strahlen aussenden können).

### 5.2.4 Ablehnung

Ist keine positive Beurteilung möglich, verschickt Swissmedic zuerst einen Vorbescheid, dann eine Ablehnungsverfügung. Im Vorbescheid finden Sie die Zusammenstellung der gefundenen Mängel, der noch fehlenden Informationen, sowie Verweise auf geltende Anforderungen. Anhand dieser Angaben können Sie allfällige Missverständnisse beheben, fehlende Informationen nachreichen, die Gesuchsunterlagen korrigieren und bei Swissmedic neu einreichen. Sie können mit Swissmedic bei Bedarf telefonisch Kontakt aufnehmen, Fragen klären und erforderliche Korrekturen besprechen. Sollte es Ihnen nicht möglich sein, Mängel und Fragen zeitnah zu bearbeiten, können Sie das Gesuch zurückziehen und zu einem späteren Zeitpunkt neu einreichen.

### 5.2.5 Gebühren

Ab dem 01.01.2019 beträgt die Pauschalgebühr für die Entgegennahme eines Bewilligungsgesuchs für einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt CHF 5'000.- (GebV-Swissmedic) und wird von Swissmedic in Rechnung gestellt. Relevanter Zusatzaufwand aufgrund von mangelhaften Unterlagen und Änderungen wird zu einem Stundenansatz von CHF 200.- zusätzlich in Rechnung gestellt.<sup>6</sup>

Beim Rückzug eines neuen Bewilligungsgesuchs vor Beendigung der Begutachtung entfällt die Pauschalgebühr. In diesem Fall wird die angefallene Arbeit nach Aufwand zu einem Stundenansatz von CHF 200.- verrechnet.

## 5.3 Gesuche an Swissmedic für die Bewilligung von kombinierten Versuchen

- Bei kombinierten Versuchen sind sowohl Medizinprodukte wie auch Arzneimittel (bzw. Transplantatprodukte) Gegenstand der Untersuchung.
- Es sind sowohl die Anforderungen für Arzneimittelversuche bzw. Versuche mit Transplantatprodukten, wie auch jene für Medizinprodukteversuche einzuhalten.
- Füllen Sie beide Formulare aus und reichen Sie bei Swissmedic nach den jeweiligen Anforderungen je eine vollständige Dokumentation für Medizinprodukteversuche, sowie eine vollständige Dokumentation für Arzneimittelversuche bzw. Versuche mit Transplantatprodukten ein.

Die Schweiz berücksichtigt die in Europa geltenden Kriterien für die Abgrenzung zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten. Informationen und Kriterien für Abgrenzungsfragen finden Sie im „Leitfaden zur Medizinprodukteregulierung“ auf [www.swissmedic.ch/md](http://www.swissmedic.ch/md).

---

<sup>6</sup> Bis am 31.12.2018 betrug die Pauschalgebühr für die Entgegennahme eines Bewilligungsgesuchs für einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt CHF 1'000.- (HGebV). Relevanter Zusatzaufwand aufgrund von mangelhaften Unterlagen und Änderungen war zu einem Stundenansatz von CHF 200.-/Stunde zusätzlich in Rechnung gestellt.



**Box 1: Beispiele für kombinierte Versuche**

- Beispiel 1: Ein neues parenterales Hormonpräparat (Arzneimittel) und eine neue wiederholt aufladbare Pen-Spritze (Medizinprodukt) sollen in einem klinischen Versuch geprüft werden. Es handelt sich um einen kombinierten Versuch eines Arzneimittels und eines Medizinprodukts.
- Beispiel 2: Medikamentenbeschichtete Koronarstents gelten nach der europäischen Regulierung als Medizinprodukte. Klinische Versuche mit diesen Produkten sind Medizinprodukteversuche und brauchen nicht als kombinierte Versuche gehandhabt zu werden.

Während eines kombinierten Versuchs senden Sie Meldungen über Vorkommisse wie folgt:

- Meldungen welche Arzneimittel betreffen an [SUSAR@swissmedic.ch](mailto:SUSAR@swissmedic.ch), beachten Sie das Merkblatt „Safety relating to clinical trials - Compulsory notification“.
- Meldungen welche Medizinprodukte betreffen:  
Die Formulare finden Sie auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Meldepflichten im laufenden Versuch.
  - Tabellarische SAE Meldungen gemäss MEDDEV 2.7/3 senden Sie per eMail an [clinicaltrials.devices@swissmedic.ch](mailto:clinicaltrials.devices@swissmedic.ch).
  - Andere Meldungen erfolgen ab dem 6.9.2018 mit der eDok Struktur auf dem Swissmedic Portal (eGov Service eMessage, [www.swissmedic.ch/emessage-de](http://www.swissmedic.ch/emessage-de)).

## 5.4 Strahlenquellen, ionisierende Strahlen, Strahlenschutz

Beachten Sie bei der Verwendung von Strahlenquellen die Dosiswerte, Verfahren und zusätzlichen Gesuchsunterlagen gemäss *Art. 1, Art. 2 Bst. b Ziff. 6, Art. 28, Art. 36, Art. 44 und Anhang 4 Ziffer 5 KlinV* sowie *Art. 28 der Strahlenschutzverordnung (SR 814.501)*. Die Unterlagen sind an die kantonale Ethikkommission, falls erforderlich auch an das Bundesamt für Gesundheit und an Swissmedic einzureichen.

Bei klinischen Versuchen der Kategorie C mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlen aussenden können, leitet Swissmedic eine Kopie der vollständigen Gesuchsdokumentation an das Bundesamt für Gesundheit weiter.

## 6 Beurteilungen und Überprüfungen durch Swissmedic

*Art. 54 HMG; Art. 32 Abs. 3 KlinV; Art. 46-48 KlinV*

### 6.1 Häufige Beanstandungen

Für die Bewilligung der Versuchsvorhaben der Kategorie C prüft Swissmedic den Stand der Erfüllung der Grundlegenden Anforderungen (Produktanforderungen gemäss EU-Recht), die Berücksichtigung der Produktrisiken im klinischen Versuch, ob die Produktangaben dem wissenschaftlichen Stand entsprechen und im Prüfplan korrekt abgebildet werden.

Folgende Themenkreise haben bei klinischen Versuchen der Kategorie C wiederkehrend zu Beanstandungen durch Swissmedic geführt. Nähere Informationen zu diesen Themen finden Sie im Anhang:

- Erfassung der unerwünschten Ereignisse und der Produktmängel
- Risikomindernde Massnahmen
- Umgang mit Mortalität, Behinderungen, Patients lost to follow-up
- Ein- und Ausschlusskriterien, besonders verletzbare Personen
- Bedenkfrist für die Einwilligung in invasive Eingriffe

## 6.2 Inspektionen

Wie andere Behörden in Europa kann auch Swissmedic Inspektionen durchführen. Klinische Versuche aller Kategorien, die Einhaltung sämtlicher Anforderungen und alle beteiligten Firmen, Institutionen und Personen können überprüft werden. Swissmedic kann eine erteilte Bewilligung wenn nötig widerrufen, sistieren oder die Weiterführung des Versuchs von Auflagen abhängig machen.

## 7 Einreichungen an Swissmedic während der Durchführung von klinischen Versuchen (Melde- und Bewilligungspflichten)

Die nächsten Kapitel beschreiben Pflichten des Sponsors gegenüber Swissmedic. Es sind auch Pflichten gegenüber kantonalen Ethikkommissionen zu befolgen. Diese sind in diesem Merkblatt nicht näher beschrieben, befolgen Sie dafür die Anweisungen der kantonalen Ethikkommissionen.

Sponsoren von klinischen Versuchen sind gemäss Norm EN ISO 14155 und von Gesetzes wegen zur Führung eines geeigneten Qualitätssicherungssystems verpflichtet. Alle Pflichten müssen jemandem zugewiesen sein. Sponsoren sollten folgende Punkte prüfen:

- Ob schriftliche Anweisungen für klinische Versuche vorhanden und aktuell sind,
- ob die Anweisungen sämtliche Melde- und Bewilligungspflichten des Sponsors in der Schweiz abdecken,
- ob Pflichtenhefte der Mitarbeiter vollständig und aktuell sind,
- allfällige Verträge mit Externen,
- die Angemessenheit der Aus- und Weiterbildung von beteiligten Personen.

### 7.1 Klinische Versuche der Kategorie A

*Art. 42 KlinV und Art. 15 MepV*

Bei diesen Versuchen beschränkt sich die Meldepflicht gegenüber Swissmedic auf schwerwiegende Vorkommnisse mit den Produkten (Materiovigilance). Im klinischen Versuch muss der Sponsor diese Meldung an Swissmedic erstatten. Die Definition des Begriffs „schwerwiegende Vorkommnisse“ und die Organisation des Meldewesens sind in der Schweiz gleich geregelt wie in der EU. Detaillierte Informationen finden Sie auf [www.swissmedic.ch/md](http://www.swissmedic.ch/md) > Materiovigilance. Wenden Sie sich bei Bedarf auch an die Materiovigilance-Kontaktperson Ihres Spitals und schicken Sie Materiovigilance-Meldungen an [materiovigilance@swissmedic.ch](mailto:materiovigilance@swissmedic.ch).

### 7.2 Klinische Versuche der Kategorie C

#### 7.2.1 Änderungen (Amendments)

*Art. 34 KlinV*

Änderungen müssen zur Bewilligung bzw. Meldung sowohl an Swissmedic wie auch an die kantonale Ethikkommission eingereicht werden. Prüfen Sie vor der Einreichung welche Dokumente und Informationen bereits an Swissmedic eingereicht wurden und welche davon von der Änderung betroffen sind. Reichen Sie bitte nur geänderte Dokumente ein.

Bei allen Änderungen hat der Sponsor folgende Unterlagen an Swissmedic einzureichen:

- Einen Begleitbrief, der den Grund für die Änderungen erklärt.
- Die von der Änderung betroffenen Dokumente. Bei geänderten Dokumenten sind alle Änderungen gegenüber der zuletzt eingereichten Version im Text hervorzuheben. Nur Versionen mit hervorgehobenen Änderungen einreichen (eine zusätzliche „Clean-Version“ ist nicht erforderlich).



a) Bewilligungspflichtige Änderungen

Folgende Änderungen können erst mit der Bewilligung von Swissmedic umgesetzt werden. Gesuche werden von Swissmedic innert 30 Tagen geprüft:

- Änderungen am Heilmittel oder an dessen Verabreichung beziehungsweise Anwendung.
- Änderungen aufgrund neuer präklinischer und klinischer Daten, die sich auf die Produktsicherheit auswirken können. In diesem Fall hat der Sponsor zu entscheiden, ob er für eine weitere Analyse der Situation und der Auswirkungen einen vorübergehenden Anwendungsstopp anordnen sollte (*siehe auch Art. 37 KlinV*).
- Änderungen betreffend die Herstellung des Heilmittels, die sich auf die Produktesicherheit auswirken können.

**Einreichung von bewilligungspflichtigen Änderungen**

Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510\_00\_004d\_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ([www.swissmedic.ch/emessage-de](http://www.swissmedic.ch/emessage-de)).

b) Änderung des Sponsors, Ausstellung einer Bewilligung für den neuen Sponsor

Unterlagen mindestens 30 Tage vor dem vorgesehenen Änderungsdatum einreichen.

**Einreichung einer Sponsor Änderung**

Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510\_00\_004d\_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ([www.swissmedic.ch/emessage-de](http://www.swissmedic.ch/emessage-de)).

Folgende Beilagen einreichen:

- Begleitbrief des bisherigen Sponsors mit Angaben darüber, wann er seine Aktivitäten im Versuch beendet, allfällige Erklärungen zu den Änderungen.
- Ab 6.9.2018 das ausgefüllte Formular BW510\_00\_005d\_FO, mit allen Angaben über den neuen Sponsor.
- Geänderte Versuchsunterlagen im Korrekturmodus.

c) Meldepflichtige Änderungen

Alle übrigen Änderungen sind bei Swissmedic meldepflichtig. Beachten Sie, dass für diese Änderungen eine Bewilligung der kantonalen Ethikkommission erforderlich sein kann. Die Liste der Änderungen, die von der kantonalen Ethikkommission zu bewilligen sind, finden sie in *Art. 29 KlinV*.

**Einreichung von meldepflichtigen Änderungen**

Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510\_00\_004d\_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ([www.swissmedic.ch/emessage-de](http://www.swissmedic.ch/emessage-de)).

*Art. 34 KlinV — Gebühren*

Ab dem 01.01.2019 beträgt die Pauschalgebühr für die Entgegennahme einer bewilligungspflichtigen Änderung für einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt CHF 1'000.- (GebV-Swissmedic) und wird von Swissmedic in Rechnung gestellt. Relevanter Zusatzaufwand aufgrund von mangelhaften Unterlagen und Änderungen wird zu einem Stundenansatz von CHF 200.- zusätzlich in Rechnung gestellt<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Bis am 31.12.2018 war der Aufwand der Entgegennahme einer bewilligungspflichtigen Änderung für einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt zu einem Stundenansatz von CHF 200.-/h in Rechnung gestellt (HGebV).

Beim Rückzug einer bewilligungspflichtigen Änderung vor Beendigung der Begutachtung entfällt die Pauschalgebühr. In diesem Fall wird die angefallene Arbeit nach Aufwand zu einem Stundenansatz von CHF 200.- verrechnet. Des Weiteren wird bei bewilligungspflichtigen Änderungen des Sponsors ebenfalls nur die angefallene Arbeit nach Aufwand verrechnet.

### 7.2.2 Sicherheit (risks, safety measures)

Art. 12 und 15 HFG; Art. 34 und 37 KlinV

Der Sponsor und die Prüfer ergreifen selber unverzüglich alle erforderlichen Massnahmen, um die Versuchspersonen vor unmittelbarer Gefahr zu schützen (Art. 34 KlinV).

Im Verlauf des klinischen Versuchs sind neue Umstände, welche die Sicherheit der Versuchspersonen gefährden können, und die entsprechenden Sicherheits- und Schutzmassnahmen **innert 2 Tagen** an Swissmedic zu melden. Melden Sie insbesondere folgende Fälle:

- Produktmängel welche Massnahmen erfordern.
- Bisher unterschätzte Risiken.
- Sicherheitsrelevante Massnahmen bzw. Änderungen der Prüfpläne und der Produkte, die im Ausland mit ausländischen Behörden und Ethikkommissionen vereinbart bzw. angeordnet wurden.

<p><b>Meldung von neuen Umständen, welche die Sicherheit der Versuchspersonen gefährden können, und der entsprechenden Sicherheits- und Schutzmassnahmen</b></p>
--

<p>Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510_00_004d_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage (<a href="http://www.swissmedic.ch/emessage-de">www.swissmedic.ch/emessage-de</a>).</p>
--

Formulare sind in verschiedenen Sprachen erhältlich auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Meldepflichten im laufenden Versuch.

### 7.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Produktmängel (serious adverse events SAE, device deficiencies)

Art. 42 KlinV; MEDDEV 2.7/3; Art. 5 und Anhang I.2.2 KlinV zusammen mit Punkten 6.4, 8.2.5 und 9.8 von EN ISO 14155

Allgemeine Informationen

- Alle AE und Produktmängel sind vom Prüfer sachgerecht in den Datenerhebungsbögen (CRF) zu erfassen. Sie finden ein Beispiel in Anhang 1.
- Die Informationen sind insbesondere bei pre-market Versuchen vom Sponsor laufend zu überwachen. Es besteht eine Pflicht des Sponsors, übermässige Risiken rasch zu erkennen und abzuwehren. Bei unerwarteten SAE (in Art, Ausprägung oder Häufigkeit) kann es nötig sein, die Interventionen vorübergehend zu sistieren und weitere Abklärungen vorzunehmen bzw. das Design des Produktes, die Grundlagen des Versuchs und die Versuchsprozeduren zu überprüfen. Siehe auch Kapitel 7.2.2.

Was ist bei Swissmedic meldepflichtig?

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus dem In- und Ausland, bei denen nicht ausgeschlossen ist, dass sie zurückgeführt werden können auf das Prüfprodukt oder auf einen im klinischen Versuch erfolgten Eingriff (*serious and not obviously unrelated*);
- Produktmängel, die während des Versuchs im In- und Ausland bemerkt wurden und ein Potenzial haben schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu verursachen.  
Ein Produktmangel ist eine Unzulänglichkeit eines Medizinproduktes in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit. Dazu gehören Fehlfunktion, Anwenderfehler, Zweckentfremdung, mangelhafte Beschriftungen und Anleitungen.

Für die Beurteilung der Meldepflicht ist daher abzuklären, ob der Fall schwerwiegend ist, und ob ein Zusammenhang mit Prüfprodukt oder Eingriff ausgeschlossen werden kann.

Ist der Fall schwerwiegend?<sup>8</sup>

Kriterien für Produktmängel:

- Hätte zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis 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.

Kriterien für unerwünschte Ereignisse:

- Tod
- Lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung
- Dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zur Folge hat,
- Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes
- Medizinischer oder chirurgischer Eingriff um eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern
- Schädigung eines Fetus, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden

Nicht als schwerwiegend gilt ein geplanter Krankenhausaufenthalt aufgrund vorbestehender Gesundheitsprobleme, oder eine vom Prüfplan vorgesehene Prozedur, die keine schwerwiegende Gesundheitsverschlechterung zur Folge hatte.

Verwenden sie für „schwerwiegend“ nur die hier aufgeführten Kriterien. Diese sind strenger als Kriterien, die zum Teil im klinischen Alltag oder bei Arzneimittelversuchen verwendet werden.

Kann bei einem Vorkommnis ein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder Eingriff ausgeschlossen werden?

Ein Zusammenhang darf nicht ausgeschlossen werden, wenn

- keine eindeutige andere Ursache vorliegt und eine zeitliche oder örtliche Koinzidenz vorhanden ist,
- Auswirkungen der Prüfprodukte oder Eingriffe auf den betroffenen Körperteil möglich sind,
- ähnliche Ereignisse als Nebenwirkungen oder Komplikationen bei ähnlichen Produkten und Eingriffen bereits beschrieben wurden, oder
- Anwenderfehler involviert sind, z.B. bei einer Verletzung aufgrund eines Bedienungsfehlers.

Meldefristen und Formulare für Sponsoren:

- Meldungen sind innert 7 Tagen an Swissmedic zu erstatten. Die Meldepflicht obliegt dem Sponsor.
- Für multizentrische Versuche ist eine Übersichtstabelle gemäss Leitlinie gemäss MEDDEV 2.7/3 per eMail an [clinicaltrials.devices@swissmedic.ch](mailto:clinicaltrials.devices@swissmedic.ch) an Swissmedic einzureichen (auch nach dem 6.9.2018). Diese Excel Tabelle wird im Laufe des Versuchs kumulativ ausgefüllt, Änderungen gegenüber der letzten Version werden hervorgehoben.
- Für alle Versuche (multizentrische und monozentrische): Detaillierte Informationen sind bei Vorkommnissen in Schweizer Zentren (*Swiss centre and serious and not obviously unrelated*) wie folgt zu melden:

<sup>8</sup> Gemäss Anhang 1 Ziffer 2 KlinV und Leitlinie MEDDEV 2.7/3 vom Mai 2015

<b>Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Produktmängeln</b>
---

Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510_00_006d_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ( <a href="http://www.swissmedic.ch/emessage-de">www.swissmedic.ch/emessage-de</a> ).
---

Formulare sind in verschiedenen Sprachen erhältlich auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Meldepflichten im laufenden Versuch.

#### 7.2.4 Jährliche Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen (annual safety report)

##### Art. 43 KlinV

Ab dem Datum der Bewilligung durch Swissmedic ist die Berichterstattung jährlich einzureichen. Eine typische Berichterstattung umfasst folgende Informationen:

- *Data cut-off date*: Bis zu welchem Zeitpunkt Studiendaten im Bericht berücksichtigt wurden
- Stand der Rekrutierung: Aktuelle Anzahl Versuchspersonen weltweit und in der Schweiz, Dauer der aktuell vorhandenen Nachbeobachtungen
- Erwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Beschreibung, Vorkommen im Versuchsarm versus Kontrollarm und medizinische Literatur, Wertung durch den Sponsor
- Unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einschliesslich Produktmängel: Kausalität zu Prüfprodukt oder Eingriff, mögliche Ursachen, Probleme im Umgang mit den Medizinprodukten an den Versuchszentren
- Sicherheitsrelevante Massnahmen inkl. Änderungen der Prüfpläne, die vom Sponsor getroffen oder weltweit von Ethikkommissionen oder Behörden angeordnet wurden
- Ergebnisse aus anderen klinischen Versuchen mit dem Prüfprodukt (falls vorhanden)
- Folgerungen des Sponsors betreffend die Sicherheit der Versuchspersonen und die Fortsetzung des Versuchs
- Anhang mit der Liste der meldepflichtigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE und schwerwiegende Produktmängel) am data cut-off Datum, welcher für den Inhalt des Berichts berücksichtigt wurde

Der Bericht muss aktuell sein. Der Sponsor darf die Einreichung an Swissmedic zeitlich vorverlegen. So können bei multinationalen Versuchen gemeinsame Jahresberichte an alle Behörden eingereicht werden.

<b>Meldung von jährlichen Berichterstattungen über die Sicherheit der teilnehmenden Personen</b>
--

Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510_00_004d_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ( <a href="http://www.swissmedic.ch/emessage-de">www.swissmedic.ch/emessage-de</a> ).
---

Formulare sind in verschiedenen Sprachen erhältlich auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Meldepflichten im laufenden Versuch.

### 7.2.5 Abschluss, Abbruch, Unterbruch des Versuchs

#### Art. 38 KlinV

- Der Sponsor meldet den Abschluss eines klinischen Versuchs innerhalb von 90 Tagen (ausgehend vom letzten Besuch der letzten teilnehmenden Person, *last patient last visit*).
- Ein vorzeitiger Abbruch oder Unterbruch des Versuchs und die Gründe dafür sind innert 15 Tagen zu melden.
- Der Schlussbericht mit Inhalt gemäss EN ISO 14155 ist in der Regel innert eines Jahres einzureichen.

Bei klinischen Versuchen mit radioaktiven Strahlenquellen muss der Prüfarzt innerhalb eines Jahres nach Abschluss oder Abbruch des Versuchs dem Bundesamt für Gesundheit den Bericht übermitteln gemäss *Art. 44 KlinV* mit allen für den Strahlenschutz relevanten Angaben, insbesondere einer retrospektive Strahlenabschätzung der teilnehmenden Personen. Auf Gesuch hin sind Ausnahmen von der Berichterstattung möglich.

<b>Meldung vom Abschluss, Abbruch, Unterbruch des Versuchs</b>
Einreichung als gezippte eDok Struktur, Formular BW510_00_004d_FO inklusiv, auf dem Swissmedic Portal eGov Service eMessage ( <a href="http://www.swissmedic.ch/emessage-de">www.swissmedic.ch/emessage-de</a> ).

Formulare sind in verschiedenen Sprachen erhältlich auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Meldepflichten im laufenden Versuch.

## 8 Anforderungen an die Aufbewahrung von Daten

#### Art. 45 KlinV

- Generell ist eine minimale Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren nach Ende des Versuchs vorgeschrieben (für Sponsoren, Prüfer, Hersteller von Prüfprodukten);
- für Implantate beträgt sie 15 Jahre.
- 

## 9 EUDAMED Datenbank und öffentliche Register

*Art. 64 HMG; EUDAMED Beschluss 2010/227/EU; Art. 64-67 KlinV; Anhang X Abschnitt 2.2 von Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte oder Anhang 7 Abschnitt 2.2 von Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte*

- Eine Datenbank der EU- und EFTA Staaten (EUDAMED) erlaubt das Erkennen von multinationalen klinischen Versuchen und die Koordination zwischen nationalen Überwachungsbehörden in Europa. In EUDAMED werden Grunddaten zu *pre-market* klinischen Versuchen mit Medizinprodukten festgehalten, sowie allfällige Änderungen und nationale Massnahmen.
- Pre-market klinische Versuche erhalten eine EUDAMED Datenbanknummer (sogenannte EUDAMED CIV-ID). Die Nummer wird jeweils von der ersten Behörde zugeteilt, welche einen klinischen Versuch innerhalb von Europa bearbeitet, und dem Sponsor mitgeteilt.
- Wurde Ihrem Versuch bereits eine EUDAMED CIV-ID zugeteilt, teilen Sie diese im Fall von Gesuchseinreichungen in andere Länder den jeweiligen Behörden mit.

Die EUDAMED Datenbank ist nicht öffentlich. Ein EUDAMED-Eintrag ersetzt daher nicht den obligatorischen (gemäss *Art. 64-67 KlinV*) und von der Deklaration von Helsinki vorgesehenen Eintrag in ein öffentliches Register. Öffentliche Register sind z.B. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oder ein WHO anerkanntes Primärregister für klinische Versuche. Der Eintrag in ein öffentliches Register hat vor der Durchführung des Versuchs durch den Sponsor zu erfolgen. Informationen über die nationale Registrierung finden Sie auf [www.kofam.ch](http://www.kofam.ch). Die Daten sind dort in der von der zuständigen Ethikkommission bewilligten Fassung einzutragen (*Art. 64 Abs. 3 KlinV*).

## 10 Sponsoren mit Sitz im Ausland

*Art. 2 Bst. c KlinV*

- Ausländische Sponsoren bezeichnen eine Vertretung mit Sitz in der Schweiz. Diese dient als direkter Kontakt für Swissmedic. Vorbescheide, Verfügungen und Rechnungen von Swissmedic werden an die Vertretung geschickt.
- Juristische wie auch natürliche Personen mit Sitz in der Schweiz sind mögliche Vertreter z.B. Vertriebsgesellschaften, ein Anwalt, der klinische Prüfer.
- Zusätzliche Informationen finden Sie auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Bewilligungsverfahren, im Dokument „*Interpretationshilfe: Pflichten der Vertretung ausländischer Sponsoren in der Schweiz*“.

## 11 Haftung im Schadensfall, Sicherstellung in Form einer Versicherung

*Art. 19-20 HFG; Art. 13-14 KlinV; Art. 15 Versicherungsaufsichtsgesetz (SR 961.01) sowie Ausführungsbestimmungen in der Aufsichtsverordnung*

- Die Erfüllung der Haftungs- und Sicherstellungspflichten wird in der Schweiz von der kantonalen Ethikkommission geprüft. Geeignet ist der Abschluss einer Versicherung bei einem Versicherungsunternehmen mit Sitz in der Schweiz oder einer Niederlassung in der Schweiz. Damit ist gewährleistet, dass die Versuchsperson sowohl ihr direktes Forderungsrecht wie auch diesbezügliche gerichtliche Durchsetzungsansprüche in der Schweiz geltend machen kann.
- Weitere Informationen über Versicherungen finden Sie auf [www.swissmedic.ch/ci](http://www.swissmedic.ch/ci) > Bewilligungsverfahren im Dokument „*Interpretationshilfe: Pflichten der Vertretung ausländischer Sponsoren in der Schweiz*“. Informationen der kantonalen Ethikkommissionen über Anforderungen an Versicherungspolices finden Sie auf [www.swissethics.ch](http://www.swissethics.ch) > Templates.

## 12 Strafbestimmungen

Strafbestimmungen bei Vergehen und Übertretungen sind in HFG und HMG beschrieben (*Art. 62-64 HFG, Art.86-90 HMG*).



## ANHÄNGE - Häufige Beanstandungen

### A1: Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Produktmängel

Art. 12 und 15 HFG; Anhang I KlinV und Versicherung des Herstellers gemäss Anhang 6 Richtlinie 90/385/EWG oder Anhang VIII Richtlinie 93/42/EWG; EN ISO 14155 Punkte 3.5, 8.2.5, 9.8, A.14, C.2.4.h und C.2.4.i.; Art. 42 KlinV mit Anhang I KlinV und MEDDEV 2.7/3, Version Dez. 2010

Der Sponsor muss bei unerwünschten Ereignissen und Produktmängeln Sorgfaltspflichten und Meldepflichten erfüllen. Für Versuche der Kategorie C hat der Sponsor in der Regel während der gesamten Versuchsdauer Informationen von den Prüfern einzuholen und laufend zu überwachen. Geeignete Formulare sind dazu erforderlich (Datenerhebungsbögen, CRF), sie werden von den Prüfern ausgefüllt. In Box 2 bis 4 sehen Sie Beispiele für CRF, die für Versuche der Kategorie C mit Medizinprodukten geeignet sind.

#### Box 2, Beispiel: Abfrage über unerwünschte Ereignisse und Produktmängel

(Zu integrieren in die CRF für Interventionen, Nachuntersuchungen, Telefonkontakte)

Gab es unerwünschte Ereignisse?

- Ja. Bitte füllen Sie das Formular „Unerwünschte Ereignisse“ aus.
- Nein

Gab es Beobachtungen über Produktmängel? (z.B. Fehlfunktionen, Benutzungsfehler, unzureichende Kennzeichnung)

- Ja. Bitte füllen Sie das Formular „Produktmängel“ aus.
- Nein

#### Box 3, Beispiel: CRF für die detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen

Titel der Studie

Name des Sponsors

Prüfort-Nummer: .....

Patienten-ID: .....

Alter des Patienten / Geburtsjahr: .....

Datum, an dem das Zentrum über das Ereignis erfuhr: .....

Datum der Implantation / Anwendung des Prüfproduktes: .....

Datum des Ereignisses / der Symptome: .....

Kriterien für Schwerwiegend

- Tod
- lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung
- dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion
- hatte eine Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge
- hatte einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Folge, um eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern
- Schädigung eines Fetus, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden

Beschreibung des Ereignisses, getroffene Massnahmen, Verlauf:  
[genug Raum lassen für ausführliche Beschreibungen] .....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Zusammenhang mit dem Eingriff/ Prozedur

- ausgeschlossen
- unwahrscheinlich
- möglich/ weiss nicht
- wahrscheinlich
- gegeben

Zusammenhang mit dem Prüfprodukt

- ausgeschlossen
- unwahrscheinlich
- möglich / weiss nicht
- wahrscheinlich
- gegeben

Bekanntheit

- Erwartet
- Unerwartet

Zuteilung des Patienten [nur bei open-label Vergleichsstudien]

- Verum
- Kontrolle

Verlauf

- das Ereignis ist abgeschlossen, ohne bleibende Folgen
- das Ereignis ist nicht abgeschlossen bzw. der Zustand nicht stabil.  
Bitte regelmässige Aktualisierungen nachreichen
- bleibende Folgen sind vorhanden, der Zustand ist stabil

[Versionsnummer des Formulars]

[Seitenzahlen]

**Box 4: Beispiel eines CRF für die detaillierte Erfassung von Produktmängeln  
(z.B. Fehlfunktionen, Benutzungsfehler, unzureichende Kennzeichnung)**

Titel der Studie  
Name des Sponsors

Prüfort-Nummer: .....  
Patienten-ID: .....

Datum des Ereignisses / der Beobachtung: .....

*Art des Problems*

- Fehlfunktion
- Benutzungsfehler
- unzureichende Kennzeichnung
- anderes: .....

*Kriterien für Schwerwiegend*

*Ist ein Produktmangel, der zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis hätte führen können wenn*

- a) eine geeignete Massnahme nicht getroffen worden wäre
- b) ein Eingreifen nicht stattgefunden hätte
- c) die Umstände weniger günstig gewesen wären

*Beschreibung des Produktmangels (Beobachtungen, getroffene Massnahmen, Verlauf):*

*[genug Raum lassen für ausführliche Beschreibungen]*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

*Auswirkung auf Personen*

- Führte zu einem unerwünschten Ereignis. Bitte Formular „Unerwünschte Ereignisse“ ausfüllen.
- Keine

*[Versionsnummer des Formulars]*

*[Seitenzahlen]*

## A2: Risikomindernde Massnahmen

Abhängig vom Stand der klinischen Entwicklung, Innovationsgrad und Risikopotential ist der Sponsor zu risikomindernden Massnahmen verpflichtet. Box 5 zeigt Sicherheitsmassnahmen, die für pre-market klinische Versuche in Erwägung gezogen und wo nötig in den Prüfplan aufgenommen werden sollten. Ziel ist das Vermeiden bzw. das frühzeitige Erkennen von Problemen, und damit das Verhindern einer unnötigen Gefährdung von Versuchspersonen.

### Box 5: Risikomindernde Massnahmen für pre-market klinische Versuche

- a. Vorgängige Schulung jedes Anwenders. *Allenfalls an Modellen, Tieren, Kadavern.*
- b. Betreuung jedes Anwenders vor Ort. *Supervision während allen Erstanwendungen.*
- c. Einzelfreigaben. *Nach jeder einzelnen Anwendung (bzw. Versuchsperson) analysiert der Sponsor die Daten und klärt mit dem Prüfer allfällige Fragen ab. Je nach Datenlage gibt der Sponsors die jeweils nächste Anwendung frei, bzw. evaluiert Änderungsbedarf am Prüfprodukt oder an seiner Anwendung. Datenbedarf für die Freigaben definieren (AE, SAE, Produktmängel, andere Informationen), inkl. minimal benötigte Nachbeobachtung der vorherigen Anwendung.*
- d. Risikogerechte Rekrutierung von Versuchspersonen, Zwischenberichte. *Nicht unnötig viele Versuchspersonen exponieren. Phasen definieren, z.B. First in man Phase / Feasibility Phase. Vor einer Ausweitung auf zusätzliche Versuchspersonen eine Zwischenanalyse vornehmen, Datenbedarf für die Zwischenanalyse definieren inkl. minimal benötigte Nachbeobachtung der bereits behandelten Versuchspersonen. Für die Zwischenanalyse 100% Source Data Monitoring vorsehen, sowie Klärung allfälliger Rückfragen des Monitors (Queries über SAE, Produktmängel, fehlende Daten).*
- e. Kurze Fristen für Meldungen der Prüfer an den Sponsor, engmaschiges Monitoring der Zentren. *Insbesondere für Beobachtungen über Produktmängel, SAE, AE. Zeitnahe Plausibilisierung der Prüfermeldungen sowie der Einteilung (AE/SAE, erwartet/unerwartet, Produktmangel mit/ohne Schadenspotential). Wenn nötig Zentren nachschulen, bei unerwarteten Risiken Anwendung sistieren bzw. andere Massnahmen erwägen.*
- f. Ausschüsse. *Data monitoring committee (DMC), z.B. data safety monitoring board (DSMB) oder data safety monitoring committee (DSMC). Bei doppelblind randomisierten Versuchen ist die Gruppenzuordnung der Versuchspersonen dem Ausschuss offenzulegen. Die Prüfer sollten nicht im Ausschuss sein.*
- g. Stoppkriterien. *Art und Zahl der Vorkommisse definieren, welche direkt zur Sistierung weiterer Anwendungen führt.*
- h. Implantatpass für Versuchspersonen. *Zusätzlich zu Standardinformationen sollten auch die Teilnahme am Forschungsprojekt, der Titel des Versuchs, die Kontaktangaben des Prüfers aufgeführt sein.*
- i. Gebrauchte Produkte retournieren und untersuchen: *z.B. bei Problemen im Umgang mit dem Produkt, Produktmängel, Explantationen (allenfalls mit umliegendem Gewebe).*
- j. Nachbeobachtung der Versuchspersonen. *Zusätzlich zum Datenbedarf für die weitere Produktentwicklung sind bei Machbarkeitsstudien auch Informationen zu sammeln, welche die Sicherheit der Versuchspersonen und ihre adäquate weitere Betreuung ermöglichen. Unerwartete Probleme sollen rasch erkannt (z.B. durch engmaschige Beobachtung des gesamten Heilungsprozesses, der nachträglichen Eingriffe und Anpassungen die für das Produkt vorgesehen sind, der kurz-, mittel-, langfristigen Verläufe) sowie zentral untersucht und den Prüfern mitgeteilt werden.*
- k. Kontaktpersonen für Informationen über schwerwiegende Vorkommisse. *Abklärungen bei nicht mehr auffindbaren Versuchspersonen sind risikogerecht zu planen, Details siehe Anhang 3.*
- l. Einschränkungen für diagnostische Ergebnisse. *Nicht konforme diagnostische Produkte gelten als unzuverlässig. Falsche Testergebnisse können im Umgang mit Patienten Fehlentscheide verursachen. Individuelle Ergebnisse daher nicht unnötig an Prüfer, behandelnde Ärzte, Patienten oder andere Personen mitteilen. Ausnahmen begründen, Kommunikation über auffällige Ergebnisse und Zufallsbefunde regeln.*
- m. Andere Massnahmen. *Je nach Projekt.*

### A3: Umgang mit Mortalität, Behinderungen, Patients lost to follow-up

Anhang I KlinV und Versicherung des Herstellers gemäss Anhang 6 Richtlinie 90/385/EWG oder Anhang VIII Richtlinie 93/42/EWG; Art. 12 und 15 HFG

Diverse Krankheitsverläufe und Eingriffe gehen mit Mortalität oder mit körperlicher oder geistiger Behinderung einher. Solche Ereignisse können daher als Endpunkte vorgesehen sein. Die Versuche müssen so geplant werden, dass die korrekte Erfassung der vom Sponsor vorgesehenen Endpunkte möglich ist.

Korrekt erfasste Endpunkte sind für die korrekte Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Medizinprodukte und für die Sicherstellung der Sicherheit der Versuchspersonen relevant. Bei *pre-market* Versuchen mit relevanten Risiken sind die Ereignisse vom Sponsor laufend zu überwachen. Es besteht eine Pflicht des Sponsors, übermässige Risiken rasch zu erkennen und abzuwehren. Eine mangelhafte Versuchsplanung und fehlende Daten können zudem die Validität der Resultate gefährden.

Wichtige Aspekte dazu finden Sie in Box 6 und 7.

#### Box 6: Organisatorische Aspekte für Versuche mit Mortalitätsendpunkten oder mit Endpunkten, die zum Verlust des selbständigen Wohnens führen

- Formular für die Einwilligungserklärung: Das Formular soll die Einwilligung für den medizinischen Informationsaustausch mit Kontaktpersonen beinhalten (z.B. Einverständnis damit, dass der Prüfarzt den Gesundheitszustand beim Hausarzt abklären darf und/oder bei namentlich angegebenen Personen).
- Klinischer Prüfplan:
  - Prozeduren für Nachuntersuchungen: Sind Versuchspersonen nicht mehr auffindbar, sollen Verbleib und Gesundheitszustand vom Prüfarzt rasch bei den Kontaktpersonen abgeklärt werden.
  - Festlegungen für das Monitoring: Sind Versuchspersonen nicht mehr auffindbar, hat der Monitor beim Prüfzentrum die Angemessenheit der Kontaktversuche mit den Versuchspersonen und ihren Kontaktpersonen zu überprüfen.
  - Statistische Überlegungen: Kann das Eintreten eines Todesfalls oder anderer Endpunkte nicht etabliert werden, sind bei lückenhaften Daten in der Regel Sensitivitätsanalysen vorzusehen (Untersuchungen über den Einfluss der fehlenden Daten auf die Resultate).
- Berichterstattung: Die Zahl der *patients lost to follow-up* und Resultate der Sensitivitätsanalysen sollten in Schlussberichten und Publikationen aufgeführt sein.

#### Box 7: Beispiele einer ungenügenden Versuchsplanung bei Versuchen mit Mortalitätsendpunkten oder mit Endpunkten, die zum Verlust des selbständigen Wohnens führen

- Prüfprotokolle, welche keine Vorkehrungen für nicht auffindbare Versuchspersonen beschreiben.
- Ungenügende Vorkehrungen z.B.
  - für Kontakte mit Dritten das schriftliche Einverständnis der Versuchspersonen nicht einholen.
  - bei der Datenauswertung nicht berücksichtigen, dass möglicherweise mehr Versuchspersonen mit letalem Verlauf oder mit schweren Behinderungen vorhanden sind.

## A4: Ein- und Ausschlusskriterien, besonders verletzbare Personen

*Art. 11 und 21-31 HFG, Art. 15-17 KlinV, Punkt A13 von EN ISO 14155*

Ein Forschungsprojekt mit besonders verletzbaaren Personen darf nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können. Als besonders verletzlich gelten z.B. Kinder, Jugendliche, urteilsunfähige Erwachsene, Patienten in Notfallsituationen, schwangere Frauen bzw. Embryonen/Föten. Versuche an Angestellten gelten aufgrund der finanziellen Abhängigkeit auch als problematisch.

Überprüfen Sie daher die Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien. Werden besonders verletzbare Personengruppen nicht explizit aus dem Versuch ausgeschlossen, müssen die nötigen Begründungen vorbereitet werden, Informations- und Einwilligungstexte für alle beteiligten Personen, die schriftliche Beschreibung des Vorgehens für Rekrutierung/ Einwilligung/ nachträgliche Einwilligung.

Als schriftliche Beschreibung können z.B. auch Flussdiagramme oder Tabellen geeignet sein. Diese sollten aufzeigen, wer zu welchem Zeitpunkt unter Verwendung welcher Dokumente welche Aktivitäten durchführt, die zum Einschluss in den Versuch und wenn nötig zur korrekten nachträglichen Einwilligung führen.

Besondere Schwierigkeiten bereiten in der Praxis Versuche unter gemischten Verhältnissen. Insbesondere wenn sowohl vulnerable wie auch nicht vulnerable Versuchspersonen rekrutiert werden sollen, oder wenn eine besondere Verletzbarkeit nur vorübergehend vorliegt. Achten Sie in diesen Fällen ganz besonders auf eine korrekte Versuchsplanung. Überlegungen und Beispiele finden Sie in Box 8.

### Box 8: Überlegungen zur Versuchsplanung unter gemischten Verhältnissen

- Beispiel 1, gemischte Populationen: Ein Koronarstent soll getestet werden. Solche Produkte können für planbare Eingriffe (elektive Eingriffe) oder im akuten Herzinfarkt auch an Notfallpatienten eingesetzt werden. Bei einem klinischen Versuch werden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien Notfallpatienten nicht ausgeschlossen: Soll der Versuch tatsächlich auch an Notfallpatienten durchgeführt werden? Ist in der Dokumentation dargelegt, welche Fragestellungen nur anhand der Notfallpatienten untersucht werden können und warum? Wurde die notwendige Anzahl Notfallpatienten berechnet, die zur Untersuchung der besonderen Fragestellungen notwendig ist? Wie wird bei der Rekrutierung sichergestellt, dass die korrekte Anzahl an Notfallpatienten eingeschlossen wird (Stratifizierung)?
- Beispiel 2, Notfallsituation zu Beginn eines Versuchs: Ein Koronarstent wird an Notfallpatienten mit Herzinfarkt eingesetzt. Der Versuch wird dann unter regulären klinischen Bedingungen mit Untersuchungen und Befragungen weitergeführt. Wer klärt die Urteilsfähigkeit der Notfallpatienten wie ab? Wann und wie werden die Patienten selbst und/oder die vertretungsberechtigte Person involviert? Zu welchem Zeitpunkt wird der unabhängige Arzt involviert? Wann und wie findet nach der Implantation (jetzt mit angemessener Bedenkfrist) die nachträgliche Einwilligung und Einwilligung in die weitere Teilnahme am klinischen Versuch statt? Ist die schriftliche Beschreibung des Vorgehens vorhanden? Sind die erforderlichen Unterlagen für die einzelnen Schritte vorhanden?

Besondere Bestimmungen gelten zudem für Forschung mit Personen im Freiheitsentzug (*Art. 28 HFG*).



## A5: Bedenkfrist für die Einwilligung in invasive Eingriffe

Art. 16 HFG; Anhang 1 KlinV; Punkt 6.7.2.d EN ISO 14155

Der Versuchsperson muss eine angemessene Bedenkfrist eingeräumt werden. Bei planbaren Eingriffen (elektive Eingriffe) stellt sich die Frage nach der dafür erforderlichen Zeit, insbesondere für

- Implantate,
- bleibende Veränderungen von Körperteilen,
- risikobehaftete invasive Untersuchungen.

Die Bedenkzeit sollte im Zweifelsfall eher reichlich als zu kurz bemessen sein und ist vom Sponsor im Prüfplan anzugeben. Zu diesem Thema wurden Leitfäden und Abwägungen im Einzelfall publiziert:

- Swissethics: „Leitfaden Bedenkfrist“ (publiziert auf [www.swissethics.ch](http://www.swissethics.ch)).
- Bundesgerichtsurteile: Aufgrund gerichtlicher Auseinandersetzungen hat das Bundesgericht Aspekte für der Einwilligung in invasive Eingriffe für den klinischen Alltag zusammengestellt (z.B. Erwägungen zu Bundesgerichtsentscheid 4P.265/2002, publiziert auf [www.bger.ch](http://www.bger.ch)). Diese Aspekte können auch bei der Festlegung der Bedenkzeit im klinischen Versuch berücksichtigt werden.

**Box 9: Einwilligung in invasive Eingriffe, folgende Prozeduren sind für elektive invasive Eingriffe nicht angemessen und werden von Swissmedic bei Inspektionen von klinischen Versuchen als kritische Befunde eingestuft**

- Aufklärung über einen Versuch und Einholen der schriftlichen Einwilligung während derselben Visite.
- Aufklärung über einen Versuch, nachdem der Spitaleintritt für einen elektiven Eingriff erfolgt ist.

## Kontakt bei Fragen

Allgemeine Fragen: [questions.devices@swissmedic.ch](mailto:questions.devices@swissmedic.ch)

Fallbezogene Fragen: [clinicaltrials.devices@swissmedic.ch](mailto:clinicaltrials.devices@swissmedic.ch)

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Abteilung Medizinprodukte  
Hallerstrasse 7  
Postfach  
CH-3012 Bern

Tel. +41 58 462 02 23 (Allgemeine Anfragen an Swissmedic) und  
+41 58 462 02 11 (Fragen zu einem laufenden Verfahren bzw. zu einem bewilligten Versuch)

Weitere Informationen von Swissmedic über Medizinprodukte finden Sie im Internet auf [www.swissmedic.ch/md](http://www.swissmedic.ch/md).

## Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung	Visum
2.2	31.12.2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuer Inhalt zu den Gebühren: HGebV durch GebV-Swissmedic ersetzt</li> </ul>	dsa
<b>02</b>	<b>01.08.2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Neue Inhalte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elektronische Einreichungen an Swissmedic und neue Formulare ab 6.9.2018</li> <li>- Kapitel 5.1, Versuche mit Sonderanfertigungen und <i>in vitro</i> Diagnostika</li> <li>- Anhang 1, Trennung der Begriffe „unerwünschtes Vorkommnis“ und „Produktmangel“(Änderung der KlinV vom 1.1.2018)</li> <li>- Anhang, häufige Beanstandungen von Swissmedic: Neues Kapitel A2 über risikomindernde Massnahmen für pre-market klinische Versuche mit Medizinprodukte</li> </ul> </li> <li>▪ Aktualisierung von diversen Links und Referenzen</li> </ul>	<b>sci</b>