

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### Inhalt

- I. Antrag auf Genehmigung für die Durchführung einer Klinischen Prüfung
- II. Gebühren
- III. Bearbeitung seitens der Behörde
- IV. Änderungen (Amendments)
- V. Meldepflichten gegenüber der Behörde während der Durchführung
- VI. Beendigung der Klinischen Prüfung
- VII. Meldepflichten nach der Beendigung der Klinischen Prüfung
- VIII. Kennzeichnung von Prüfpräparaten
- IX. Einfuhr von Prüfpräparaten
- X. Kontakt
- XI. Referenzen
- XII. Annexe
  - a. Darstellung präklinischer Daten
  - b. Klassifizierung von Amendments

## I. Antrag auf Genehmigung für die Durchführung einer Klinischen Prüfung

### 1. Inhalt des Antrags

Der Antrag auf Genehmigung zur Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung gemäß § 40 Arzneimittelgesetz (AMG) idgF hat zu enthalten:

- EudraCT Antragsformular (siehe <http://eudract.ema.europa.eu>)
- Unterlagen gemäß des Dokuments „L\_Z111\_Verzeichnis der erforderlichen Unterlagen“ (siehe: [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) → „Arzneimittel“ → „Vor der Zulassung“ → „Klinische Prüfung“)

Das Antragsformular soll in englischer Sprache ausgefüllt werden. Ausgenommen sind die Angaben zu „Sponsor (B.1)“, „Legal Representative, (B.2)“, „Request for the Competent Authority (C.1)“ sowie zu den „Clinical Trial Sites/Investigators (G)“, wie z.B. Abteilungen von Universitätskliniken und Krankenanstalten. Für diese Felder sollten die Kontaktdaten in deutscher Sprache angegeben werden. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben im Antragsformular ist der Sponsor verantwortlich.

Das EudraCT Antragsformular (pdf-Ausdruck) und die für die Beurteilung erforderlichen Unterlagen sind in einfacher Ausfertigung in Papierform in einem Ordner vorzulegen. Die im Dokument „Verzeichnis der erforderlichen Unterlagen“ vorgegebene Reihenfolge soll eingehalten und entsprechend gekennzeichnet werden (Inhaltsverzeichnis, Trennblätter etc.). Weiters verpflichtend ist die Einreichung des Antragsformulars als xml File auf einem Datenträger (CD-ROM oder Datenstick).

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

Die zusätzliche Einreichung aller anderen studienrelevanten Dokumente in elektronischer Form wird vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) begrüßt, ist aber nicht verpflichtend.

Darüber hinaus wird um die Vorlage einer Erstversion der Patienteninformation ersucht (ein Exemplar pro Studie ist ausreichend). Diese wird inhaltlich ausschließlich von den EK begutachtet und ist bei der Behörde nicht Gegenstand für die Vollständigkeit des Antrages.

Eine Einreichung von Änderungen zur Patienteninformation, oder Ethikvoten zur Bewilligung dieser Änderungen ist nicht notwendig. Führen substantielle Änderungen am Protokoll zu einer Änderung der Patienteninformation, ist nur die Einreichung der Protokolländerung verpflichtend.

### Studien nach anderen Rechtsmaterien (mit anderen oder zusätzlichen Anforderungen):

- Studien gemäß **§ 40 Medizinproduktegesetz** (MPG idgF)  
Siehe Leitfaden: [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) (Medizinprodukte → Formulare → Klinische Prüfung)
- Studien gemäß AMG und MPG (**Kombinationsstudien**):

Bei Kombinationsstudien sind die Vorgaben für die klinische Prüfung nach AMG und MPG zu beachten. Es sind ein Antrag zur Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß AMG sowie ein separater Antrag gemäß MPG einzubringen. Bei zeitgleichem Einbringen eines entsprechenden Antrags bzw. einer Meldung beim BASG ist lediglich die Gebühr für die Meldung der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes zu entrichten. Im Anschreiben (Coverletter) soll klar erkennbar sein, dass es sich um eine Kombinationsstudie handelt.

Anträge, Meldungen bzw. sonstige Korrespondenz zur klinischen Prüfung nach MPG sind schriftlich an folgende Adresse zu richten:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)  
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)  
Institut Inspektionen, Medizinprodukte und Haemovigilanz  
Traisengasse 5; 1200 Wien

- Studien mit Arzneimitteln für **neuartige Therapien**  
Siehe Leitfaden: [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) (Arzneimittel → Vor der Zulassung → Klinische Prüfungen → L\_Z108\_Leitfaden\_KP\_ATMP\_DE.PDF)

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### 2. Adresse

Der Antrag auf Genehmigung zur Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung ist unter folgender Adresse einzubringen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)  
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)  
Institut Zulassung & LifeCycleManagement/KPPS  
Traisengasse 5; A-1200 Wien

### 3. Eingangsbestätigung

Eine automatische Eingangsbestätigung erfolgt per e-mail bei folgenden Verfahren:

- Grundantrag
- substantielles und nicht-substantielles Amendment
- Jährlicher Sicherheitsbericht (Annual Safety Report, ASR)
- Beendigungsmeldungen

Diese e-mails erfolgen an den, im xml-File angeführten Einbringer. Der Sponsor ist dafür verantwortlich, die Kontaktdaten aktuell zu halten.

Sonstige Mitteilungen an die Behörde werden nicht automatisch bestätigt. Wird eine Bestätigung über das Datum des Einganges bei der Behörde benötigt, so sind die Kopie des Anschreibens und ein beschriftetes und frankiertes Rückantwortkuvert beizulegen.

**Wichtig:** Korrespondenz mit dem Antragsteller erfolgt ausschließlich an die im Antragsformular unter C.1 angegebene Adresse.

### 4. Stellungnahme (Votum) der Ethikkommission

Eine klinische Prüfung darf erst dann begonnen werden, wenn ein endgültiger positiver Beschluss der zuständigen EK vorliegt (§ 40 Abs. 1 AMG).

- Für **multizentrische** Prüfungen ist die Stellungnahme einer einzigen österreichischen Leitethikkommission ausreichend (§ 41b AMG).
- Eine **monozentrische** Studie (weltweit monozentrisch) fällt in die Zuständigkeit der lokal zuständigen EK.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

Die notwendige Einreichung bei der zuständigen EK kann vor oder gleichzeitig mit der Antragstellung an das BASG erfolgen, jedoch **nicht** danach. Wenn bereits vorliegend, soll das Votum den Einreichunterlagen beigefügt werden.

Weitere Informationen zur Einreichung bei EK finden sich auf der Startseite des Forums der Österreichischen Ethikkommissionen (siehe <http://www.ethikkommissionen.at>).

Erfolgt eine Ablehnung (ein negatives Votum) durch die EK, so wird die Studie durch das BASG mittels negativen Bescheides untersagt (s. III 4.4).

### 5. Chargenfreigabe

Arzneimittel, deren Herstellung den Einsatz von humanem Blut oder Plasma beinhaltet, sowie immunologische Arzneimittel, unterliegen der Chargenfreigabe nach § 26 (1) AMG idgF durch das österreichische Arzneimittelkontrolllabor (Official Medicines Control Laboratory, OMCL).

Anträge zur Chargenfreigabe sind zu richten an:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)  
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)  
Institut OMCL  
Possingergasse 38; A-1160 Wien

Siehe [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) → OMCL → Formulare → F\_L36\_Chargenfreigabe\_Antrag.doc

Die Begutachtung von Grundanträgen durch das BASG beinhaltet die Evaluierung der gewählten Analyseverfahren und Spezifikationen für die Chargenfreigabe. Veränderungen an den Verfahren oder Testparametern zur Chargenfreigabe müssen deshalb als substantielles Amendment beim BASG eingereicht werden.

Folgendes ist zu beachten, wenn es sich bei den Prüfpräparaten um Blutprodukte im Sinne des Arzneiwareneinfuhrgesetzes (AWEG) handelt, BGBl II Nr. 79/2010 (Definition "Blutprodukt" in § 2 Abs. 2):

**a)** Einfuhr von Prüfpräparaten aus Drittländern (Herstellungsort liegt außerhalb des EWR; § 12 AWEG):

Die Antragstellung auf Verkehrsfähigkeitsbescheinigung sollte bereits mit dem Nachweis der Österreichischen Chargenfreigabe oder dem Nachweis der Freigabe durch ein EWR-OMCL in

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

Verbindung mit der Notifikation des Österreichischen OMCL erfolgen. Nur wenn die genannten Nachweise vorliegen, kann eine Verkehrsfähigkeitsbescheinigung ausgestellt werden.

**b)** Verbringung von Prüfpräparaten aus einem EWR Land (Herstellungsort ist ein EWR Land; § 14 AWEG):

Die Meldung der Verbringung aus einem EWR Land hat mit dem Nachweis der Österreichischen Chargenfreigabe oder dem Nachweis der Freigabe durch ein EWR-OMCL plus Notifikation des Österreichischen OMCL vor der Verbringung des Prüfpräparates zu erfolgen.

Die Verbringung (Transfer von einem EWR Land nach Österreich) ist nur mit gültiger Chargenfreigabe oder Notifikation erlaubt.

## II. Gebühren

Durch die Kundmachung der Novelle bezüglich der Verordnung des BASG über den Gebührentarif gemäß Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetzes sind alle Anträge auf Durchführung einer klinischen Prüfung seit 03.11.2008 gebührenpflichtig.

Die Gebühr beträgt:

**2.500 €** für Studien der Phase I-III

**1.500 €** für Studien der Phase IV.

Ausnahmen bestehen für akademische klinische Studien. Diese sind gemäß § 1a der Gebührenverordnung von der Entrichtung der Gebühr befreit, wenn der Prüfer die Aufgaben des Sponsors wahrnimmt, d.h. dieser die Verantwortung für die Planung, Einleitung, Betreuung und Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt. Dies beinhaltet auch die Situation, in der eine Universität selbst als Sponsor auftritt. Die Beurteilung obliegt im Einzelfall dem BASG.

## III. Bearbeitung seitens der Behörde

### 1. Formale Vollständigkeit

Der Sponsor hat einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag zu stellen. Die Beurteilung der formalen Vollständigkeit des Antrages erfolgt seitens des BASG so rasch wie möglich nach Eingang der

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

Dokumente. Der Stichtag der 35-tägigen fachlichen Beurteilungsfrist nach Einlangen eines ordnungsgemäßen Antrags wird im Text der formalen Vollständigkeitsmeldung dokumentiert, die dem Sponsor (oder Einreicher) per **FAX** zugestellt wird.

Ist der Antrag nicht ordnungsgemäß (vollständig), erfolgt die Nachforderung von Unterlagen telefonisch oder per e-mail. Die formale Vollständigkeit kann erst nach Eingang aller nachgeforderten Unterlagen bzw. Korrekturen bestätigt werden.

### 2. Inhaltliche/fachliche Beurteilung

Die fachliche Beurteilung beginnt mit der Bestätigung der formalen Vollständigkeit. Im Verlauf der Begutachtung können sich fachliche Fragen ergeben. Substantielle Mängel werden dem Antragsteller **per Mängelschreiben** mitgeteilt (siehe 4.2.). Die Stellungnahme zum Mängelschreiben hat schriftlich zu erfolgen. Sind inhaltliche Abänderungen des Antrags erforderlich, so sind die geänderten Dokumente in Papierform nachzureichen. Zur Behebung der Mängel wird dem Sponsor eine angemessene Frist eingeräumt. Die Bestätigung der Mängelbehebung erfolgt via e-mail. Nach erfolgter Auflistung der Studie im Veröffentlichungsprotokoll des BASG\* (und bei Vorliegen eines positiven Ethikkommissionsvotums) kann mit der Studie begonnen werden.

\*<http://www.basg.gv.at/ueber-uns/basg-abstimmungen/veroeffentlichungsprotokolle/>

### 3. Fristen

Das Datum der formalen Vollständigkeit definiert den Start der Begutachtungsfrist. Äußert sich das BASG nicht innerhalb von 35 Tagen nach diesem Datum, so gilt der Antrag als genehmigt (Nichtuntersagung).

**Ausnahme:** Neuartige Therapien (*Advanced Therapies*) – siehe „L\_Z108\_Leitfaden\_KP\_ATMP\_DE.PDF“

### 4. Erledigung seitens des BASG

**Wichtig:** Korrespondenz mit dem Antragsteller erfolgt ausschließlich an die im Antragsformular unter C.1 angegebene Adresse.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### 4.1 Nichtuntersagung

Ein Antrag gilt als genehmigt, wenn eine Vollständigkeitsbestätigung vorliegt, innerhalb der Behördenfrist kein Einspruch des BASG erfolgt ist und durch die EK eine befürwortende Stellungnahme (positives Votum) erfolgt ist.

Es erfolgt **keine** bescheidmäßige Erledigung durch das BASG, der Sponsor wird **nicht** schriftlich verständigt.

### 4.2 Mängelschreiben gemäß § 13 Abs. 3 AVG

Mittels Mängelschreiben wird dem Sponsor ein begründeter Einwand mitgeteilt. Innerhalb einer angemessenen Frist kann der Antrag ein einziges Mal entsprechend abgeändert werden. Ein einmaliges formloses Ansuchen auf Fristverlängerung kann vor Ablauf der Frist gestellt werden. Kommt der Sponsor der Abänderung nicht nach, wird die Studie per Bescheid des BASG abgelehnt (siehe 4.3).

### 4.3 Untersagung gemäß § 40 Abs. 3 AMG

Das BASG hat die Untersagung mittels Bescheid auszusprechen, wenn die Einwände gegen die Durchführung der Studie, die dem Antragsteller im Mängelschreiben mitgeteilt wurden, inhaltlich bzw. in der vorgeschriebenen Frist nicht zufriedenstellend behoben wurden.

### 4.4 Untersagung gemäß § 40 Abs. 4 AMG

Das BASG hat die Untersagung mittels Bescheid auszusprechen, wenn seitens der EK ein negatives Votum vorliegt.

### 4.5. Positiver Bescheid gemäß § 40 Abs. 6 AMG

Die Durchführung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln der *Neuartigen Therapien* bedarf einer Genehmigung des BASG. Nähere Details - siehe „L\_Z108\_Leitfaden\_KP\_ATMP\_DE.PDF“

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### IV. Änderungen (*Amendments*)

Gegebenenfalls können auch nach Beginn der klinischen Prüfung am Dossier Änderungen vorgenommen werden. Die Klassifizierung der Änderungen in die Kategorien „signifikant (*substantial*)“ oder „nichtsignifikant (*non-substantial*)“ muss vom Sponsor selbst entsprechend CT-1 Dokument (Punkt 114) vorgenommen werden. Dem Änderungsantrag ist ein Anschreiben beizulegen, aus dem in der Betreffzeile deutlich ersichtlich ist, ob es sich um ein substantielles oder ein nicht-substantielles Amendment handelt.

Die jeweiligen Änderungen müssen für den Gutachter klar erkenntlich sein (*track-changes*, farbliche Markierung). Eine kurze Zusammenfassung der substantiellen Änderungen sollte beigelegt werden. Alle inhaltlichen Änderungen (z.B. Dosierung, Studiendesign) sind adäquat zu begründen.

#### 1. Signifikante Änderungen (*Substantial Amendments*)

Änderungen mit Auswirkung auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer müssen dem BASG und der zuständigen EK gemäß § 37a AMG gemeldet werden. Der Antrag hat das Anschreiben, das Amendment-Antragsformular, eine Zusammenfassung und Begründung der vorgenommenen Änderungen sowie die geänderten Dokumente zu enthalten.

Das Amendment-Antragsformular findet sich im Kapitel 1 des Eudralex Volume 10. („Substantial Amendment Notification Form“). Der Änderungsantrag ist in einfacher Ausfertigung an das BASG zu richten. Das Amendment-Antragsformular und die Zusammenfassung und Begründung der vorgenommenen Änderungen sind in Papierform vorzulegen. Für die geänderten Teile des Dossiers (Protokoll, IB, IMPD) einschließlich Track-Changes ist die Vorlage auf Datenträger (CD-ROM oder Datenstick) ausreichend. Im Falle von Änderungen, die das (ursprüngliche) EudraCT Antragsformular betreffen, ist zusätzlich die neue xml Version auf einem Datenträger (CD-ROM oder Datenstick) vorzulegen.

Für das BASG gilt die Nichtuntersagung innerhalb von 35 Tagen. Als Stichtag wird das Datum der automatischen Eingangsbestätigung herangezogen. Es wird keine formale Vollständigkeit bestätigt.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### 2. Nichtsignifikante Änderungen (*Non-substantial Amendments*)

Gemäß CT-1 Dokument muss der Sponsor die zuständige nationale Behörde oder die Ethik-Kommission nicht über nichtsignifikante Änderungen unterrichten. Diese sollten dokumentiert werden und Bestandteil einer anschließenden Unterrichtung über eine signifikante Änderung sein.

Es gibt kein Antragsformular für nichtsignifikante Änderungen. Die Verwendung des Antragsformulars für signifikante Änderungen ist nicht zulässig. Sollte trotzdem eine Meldung erwünscht sein, kann diese formlos erfolgen.

Nichtsignifikante Änderungen können auch das Antragsformular betreffen. In diesem Fall ist eine aktualisierte Version auf Datenträger (CD-ROM oder Datenstick) an das BASG zu übermitteln, um die Aktualität dieser Information zu gewährleisten.

Von der EK geforderte Protokolländerungen zur zusätzlichen Sicherheitsüberwachung der Patienten sind unmittelbar als nicht-substantielles Amendment an die Behörde zu übermitteln (Ausnahmefall).

Geänderte Versionen der Patienteninformation müssen dem BASG nicht vorgelegt werden.

### 3. Dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen (*Urgent Amendments*)

Gemäß CT-1 Dokument können dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen ohne vorherige Unterrichtung der zuständigen nationalen Behörde getroffen werden. Beispiele für dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen sind die vorübergehende Aussetzung der klinischen Prüfung aus Gründen der Sicherheit ihrer Teilnehmer oder die Einführung zusätzlicher Überwachungsmaßnahmen.

Der Sponsor muss die zuständige nationale Behörde und die Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates aber nachträglich schnellstmöglich über die neuen Umstände, die getroffenen Maßnahmen und die geplanten weiteren Aktionen informieren. Nach einem telefonischen Erstkontakt sollte aus Gründen der Rückverfolgbarkeit noch ein Fax oder eine E-Mail folgen. Anschließend sollte ein schriftlicher Bericht übermittelt werden.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### V. Meldepflichten gegenüber der Behörde während der Durchführung

#### 1. Meldung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (*suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR, § 41e AMG*)

##### SUSAR Kriterien

- Die Nebenwirkung muss schwerwiegend sein
- Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Prüfpräparat und der Nebenwirkung muss vermutet werden
- Die Nebenwirkung muss unerwartet sein. Die Definition der Unerwartetheit eines Ereignisses orientiert sich an der Referenzdokumentation zur Sicherheit (IB für nicht - zugelassene Prüfpräparate und Fachinformation für zugelassene Prüfpräparate).

##### Meldepflichten

SUSAR Meldungen haben durch den Sponsor zu erfolgen.

Meldepflichtig sind Nebenwirkungen, die im Rahmen derselben klinischen Prüfung im Inland oder im Ausland aufgetreten sind (§ 41e AMG). SUSARs von nicht in Österreich eingereichten Studien mit derselben Prüfsubstanz müssen nicht gemeldet werden.

##### Meldefristen

- Bei Todesfällen oder lebensbedrohlichen Reaktionen: spätestens innerhalb von sieben Kalendertagen; Auskünfte über weitere Maßnahmen sind innerhalb einer weiteren Frist von acht Tagen zu übermitteln
- Alle anderen SUSARs: unverzüglich nach Bekanntwerden, spätestens innerhalb von 15 Kalendertagen

**Anmerkung:** Die Meldepflicht für SUSARs an das BASG beginnt mit der Erfüllung aller Voraussetzungen für die Durchführung der Studie (befürwortende Stellungnahme durch die EK und Nichtuntersagung durch das BASG). Die Meldepflicht endet mit der Beendigung der jeweiligen Studie in Österreich, vorausgesetzt, dass das nationale Studienende der Behörde (in einem formlosen Schreiben) mitgeteilt wurde.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### Meldeverfahren

Die Meldung erfolgt auf elektronischem Wege im E2B-Format. Voraussetzung für die elektronische Übermittlung ist ein Ansuchen um Befreiung von der Meldeverpflichtung betreffend schwerwiegende Nebenwirkungen gemäß §41e AMG an das BASG (Formular F\_P112\_SUSAR\_Ansuchen; [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) → Formulare → Klinische Prüfung).

Die Übermittlung von SUSAR-Meldungen nach Erteilung der „Befreiung von der Meldeverpflichtung“ erfolgt direkt an die EudraVigilance(EV)-Datenbank und nicht an das BASG als nationale Behörde. Die Empfangsbestätigung für elektronische SUSARS erfolgt daher auch durch die EV-Datenbank und nicht durch das BASG.

Die elektronische Meldung ist den gesetzlichen Verpflichtungen gemäß §41e AMG der Verständigung des BASG gleichzuhalten. Die Meldeverpflichtungen betreffend die EK und die anderen zuständigen Behörden bleiben davon unberührt.

Ist die elektronische Meldung nicht möglich, sind SUSARs auf dem Postweg, als Fax (+43(0)50555-36207) mittels des CIOMS I Formulars zu übermitteln

Im Falle einer schriftlichen Übermittlung sind SUSARs an folgende Adresse zu richten:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)  
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)  
Institut Pharmakovigilanz  
Traisengasse 5; A-1200 Wien

Für jede Meldung darf nur eine Übermittlungsart gewählt werden; die Mehrfach-Übermittlung derselben Meldung auf verschiedenen Wegen ist nicht gestattet. Im Falle technischer Probleme bei der E2B-Übermittlung sind SUSAR-Meldungen entsprechend den Vorgaben der EMA und des BASG an beide Stellen zu übermitteln.

### **2. Einreichung des jährlichen Sicherheitsberichtes (*annual safety report, ASR und development safety update report (DSUR)*)**

Einmal pro Jahr hat der Sponsor dem BASG und der Ethikkommission einen jährlichen Sicherheitsbericht mit allen mutmaßlichen, schwerwiegenden Nebenwirkungen (*SSARs, suspected serious adverse reaction*) zu übermitteln.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### Annual Safety Report (ASR)

Zum detaillierten Aufbau des ASR siehe SUSAR Guidance Dokument (Volume 10, Chapter II: *Monitoring and Pharmacovigilance; Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use*, Punkt 5.2.). Mit September 2011 wurde der ASR vom DSUR abgelöst (s.u.).

### Development Safety Update Report (DSUR)

Zum detaillierten Aufbau des DSUR siehe ICH guideline E2F „Note for guidance on development safety update reports“ (Volume 10, Chapter II). Weitere Informationen (wie z.B. Beispiele von DSURs für akademische Sponsoren) finden sich auf der ICH Homepage ([www.ich.org](http://www.ich.org) → Work Products → Clinical Safety → E2F Development Safety Update Report). Ein zusätzliches Q&A Dokument ist in Vorbereitung.

Die jährlichen Sicherheitsberichte (ASRs und DSURs) werden vom Institut Pharmakovigilanz bearbeitet. Die Einreichung sowohl in Papierform als auch auf Datenträger (CD-ROM oder Datenstick) erfolgt jedoch an das BASG (siehe I.2.).

### **3. Jährliche Aktualisierung der Prüferinformation (Investigator's Brochure)**

Gemäß Artikel 8 der Richtlinie 2005/28/EC hat der Sponsor die Pflicht die IB zumindest einmal im Jahr zu validieren und zu aktualisieren. Diese Aktualisierung stellt an sich keine signifikante Änderung dar und muss deshalb beim BASG nicht eingereicht werden.

Es handelt sich nur dann um eine signifikante Änderung, wenn die neuen Erkenntnisse mit der Sicherheit und physischen und mentalen Unversehrtheit der Teilnehmer oder mit dem wissenschaftliche Wert der Prüfung in Verbindung stehen (können). Dies kann auch dann der Fall sein, wenn sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis nach Ansicht des Sponsors nicht ändert.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### VI. Beendigung der Klinischen Prüfung

#### 1. Protokollgemäße Beendigung

Gemäß § 32 Abs.1 Z 5 AMG idgF (in Umsetzung von Artikel 10 (c) der Richtlinie 2001/20/EC) hat der Sponsor die Beendigung der klinischen Prüfung dem BASG und der EK innerhalb von 90 Tagen zu melden. Das CT-1 Dokument (Artikel 4.2) interpretiert die Bestimmung der Richtlinie als den Abschluss der vollständigen Prüfung in allen Mitgliedsstaaten/Drittländern („globales Ende“).

Aus Sicht des BASG ergeben sich dadurch für den Antragsteller zwei Optionen:

1. Alleinige Meldung der globalen Beendigung: In diesem Fall gilt das Verfahren beim BASG erst mit erfolgter globaler Beendigungsmeldung als abgeschlossen und sämtliche Meldeverpflichtungen bleiben aufrecht (SUSARs, ASR, etc.)
2. Informelle Meldung der nationalen Beendigung zusätzlich zur nachfolgenden Meldung des globalen Endes der Studie: In diesem Fall entfallen die Meldeverpflichtungen ab dem Zeitpunkt des Einganges eines formlosen Schreibens zur nationalen Beendigung. Davon ausgenommen sind die Vorgaben zum Abschlußbericht der Studie.

Das nationale Studienende ist in der Regel gleichzusetzen mit der letzten Visite des letzten Patienten in Österreich.

#### 2. Vorzeitige Beendigung

Gemäß § 32 Abs.1 Z 5 AMG idgF hat der Sponsor die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung in Österreich dem BASG und der EK innerhalb von 15 Tagen unter eindeutiger Angabe aller Gründe für den Abbruch zu melden.

### VII. Meldepflichten nach Beendigung der Klinischen Prüfung

Gemäß §32 Abs.1 Z 10 AMG idgF bzw. CT-1 Dokument hat der Sponsor die Fertigstellung eines zusammenfassenden Abschlussberichtes der klinischen Prüfung innerhalb eines Jahres nach der (internationalen) Beendigung der Studie sicherzustellen (*final study report*).

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### VIII. Kennzeichnung von Prüfpräparaten

Die Kennzeichnung von Prüfpräparaten wird durch die Kennzeichnungsverordnung 2008 geregelt und stellt die Umsetzung der Bestimmungen des GMP Annex 13 (Volume 4 - EudraLex) in nationales Recht dar (<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/>). Gemäß § 32 Abs. 1 Z 7. AMG hat der Sponsor, "das ausreichend charakterisierte und gekennzeichnete Prüfpräparat, dessen Herstellung nach einer Betriebsordnung gemäß § 62 AMG oder, sofern die Prüfsubstanz nicht in Österreich hergestellt wurde, jedenfalls den international anerkannten Standards entsprechend erfolgt ist, nach Maßgabe des Abs. 3 zur Verfügung zu stellen".

#### **Kennzeichnungsverordnung 2008:**

*§ 50. (1) Der Sponsor einer klinischen Prüfung hat sicherzustellen, dass die Kennzeichnung der Prüfpräparate einen ausreichenden Schutz der betroffenen Personen bietet, die Rückverfolgbarkeit und die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglicht und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleistet.*

*(2) Prüfpräparate dürfen außer in den Fällen nach den Abs. 3 und 4 oder in sonstigen begründeten Fällen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn auf den Primärverpackungen und, soweit verwendet, auf der Außenverpackung in gut lesbarer Schrift, allgemein verständlich in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise angegeben sind:*

- 1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors,*
- 2. Telefonnummer des Sponsors, sofern die Telefonnummern nicht in einem Begleitdokument aufgeführt sind, das dem Prüfungsteilnehmer auszuhändigen ist,*
- 3. Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates,*
- 4. Chargenbezeichnung mit der Abkürzung „Ch.-B“ oder Code-Nummer der Prüfung, BGBl. II - Ausgegeben am 28. Mai 2008 - Nr. 174 9 von 10*
- 5. Darreichungsform,*
- 6. Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl,*
- 7. Art der Anwendung,*
- 8. Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesgaben oder diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfers,*
- 9. Dauer der Verwendbarkeit (Verfalldatum mit dem Hinweis „verwendbar bis“ bzw. eine geeignete Abkürzung im Sinne des § 20 oder soweit die Art des Prüfpräparates dies erlaubt, Datum der Nachtestung) unter Angabe von Monat und Jahr,*

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

10. Prüfplancode, der die Identifizierung der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht, sofern nicht in einem Begleitdokument enthalten, das dem Prüfungsteilnehmer ausgehändigt werden kann,
  11. von der europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer, sofern diese nicht in einem Begleitdokument enthalten ist,
  12. Identifizierungscode der betroffenen Person, und, sofern erforderlich, Kennzeichnung der Einnahmesequenz, sofern nicht in einem Begleitdokument enthalten, das der betroffenen Person ausgehändigt werden kann,
  13. Hinweis, dass das Arzneimittel zur klinischen Prüfung bestimmt ist,
  14. Aufbewahrungs- oder Lagerungshinweise, sofern dies in der Genehmigung für die klinische Prüfung vorgesehen ist,
  15. Hinweis, dass das Prüfpräparat außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahrt werden soll, sofern das Prüfpräparat dazu bestimmt ist, der betroffenen Person ausgehändigt zu werden, und
  16. besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für die Rückgabe. Wenn Primärverpackung und Außenverpackung fest verbunden sind, ist die Kennzeichnung auf der Außenverpackung ausreichend. Die Angabe nach Z 3 kann im Fall einer Verblindung der Prüfpräparate entfallen oder auf geeignete Weise verschlüsselt werden.
- (3) Sofern Primärverpackung und Außenverpackung des Prüfpräparates dauernd zusammengehalten werden sollen und die Außenverpackung Angaben gemäß Abs. 2 aufweist, muss die Primärverpackung mindestens die Angaben nach Abs. 2 Z 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10 und 12 aufweisen, die Angabe nach Abs. 2 Z 7 kann bei festen oralen Darreichungsformen entfallen.
- (4) Bei Primärverpackungen von nicht mehr als 10 ml Volumen und bei Ampullen brauchen die Angaben nach Abs. 2 nur auf den Außenverpackungen gemacht zu werden, jedoch müssen sich auf den Primärverpackungen und den Ampullen mindestens die Angaben nach Abs. 2 Z 1, 3, 4, 7, 10 und 12 befinden.
- (5) Angaben nach Abs. 2, die zusätzlich in einer anderen Sprache wiedergegeben werden, müssen in beiden Sprachversionen inhaltsgleich sein. Weitere Angaben sind zulässig, sofern sie mit der Verwendung des Prüfpräparates in Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und den Angaben nach Abs. 2 nicht widersprechen.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

*(6) Wenn die Dauer der Verwendbarkeit nachträglich verlängert werden soll, ist ein zusätzliches Etikett auf der Primärverpackung und, soweit verwendet, auf der Außenverpackung anzubringen, das das neue Verfalldatum oder das Datum der Nachtestung sowie die Chargenbezeichnung aufweist. Mit dem Etikett kann das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden.*

*(7) Sofern es sich bei Prüfpräparaten um zugelassene oder registrierte Arzneyspezialitäten handelt, die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind, kann auf besondere Kennzeichnungen auf der Primärverpackung und Außenverpackung nach den Abs. 2 bis 6 verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt. Angaben nach Abs. 1 können auch in einem Begleitdokument aufgeführt werden.*

### IX. Einfuhr von Prüfpräparaten

Werden Prüfpräparate, die Arzneiwaren im Sinne von § 2 Abs 1 AWEG sind, innerhalb des EWR oder in der Schweiz hergestellt und aus einer Vertragspartei des Abkommens über den EWR oder der Schweiz nach Österreich verbracht, so hat über die getätigte Verbringung binnen zwei Monaten eine Meldung an das BASG zu erfolgen.

Bei Einfuhr eines Prüfpräparates von außerhalb des EWR, das eine Arzneiware im Sinne von § 2 Abs 1 AWEG ist, ist eine Einfuhrbescheinigung des BASG nötig.

#### Sonderregelungen für Blutprodukte

Prüfpräparate, die chargenfreigabepflichtige Blutprodukte im Sinne des AWEG sind, haben gemäß Kapitel I Punkt 4 des vorliegenden Leitfadens eingeführt bzw. verbracht zu werden.

Werden Prüfpräparate, die Blutprodukte im Sinne von § 2 Abs 2 AWEG sind, innerhalb des EWR hergestellt und aus einer Vertragspartei des Abkommens über den EWR nach Österreich verbracht, so hat über die geplante Verbringung drei Wochen im Voraus eine Meldung an das BASG zu erfolgen. Erfolgt innerhalb dieser Frist keine Untersagung, gilt die geplante Verbringung als bewilligt.

Zu beachten ist, dass Blutprodukte, die in der Schweiz hergestellt wurden, die Ausstellung einer Verkehrsfähigkeitsbescheinigung erfordern und nicht per Meldung eingeführt werden dürfen.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

Bei Einfuhr eines Prüfpräparates, das ein Blutprodukt im Sinne von § 2 Abs 2 AWEG ist, von außerhalb des EWR, ist eine Verkehrsfähigkeitsbescheinigung des BASG nötig.

### **Einfuhrmeldungen und Einfuhrbescheinigungen**

Einfuhrmeldungen von Arzneiwaren und Blutprodukten sowie Anträge auf Einfuhrbescheinigung und Verkehrsfähigkeitsbescheinigung sind an das BASG zu richten und werden vom Institut für Inspektionen, Medizinprodukte und Hämovigilanz bearbeitet.

Sämtliche Anbringen im Sinne des AWEG haben seit 4.7.2011 elektronisch getätigt zu werden. Nähere Informationen dazu finden Sie unter [www.basg.gv.at / eServices](http://www.basg.gv.at/eServices).

Antworten auf häufig gestellte Fragen zur elektronischen Anbringung finden Sie unter:

- <http://www.basg.gv.at/ages-eservices/faq/arzneiwareneinfuhr/>
- <http://www.basg.gv.at/arzneimittel/faq/arzneiwareneinfuhr/>

### **Prüfpräparate mit Suchtmittel- oder Psychotropengehalt**

Unabhängig von den Bestimmungen des AWEG und unabhängig von ihrem Ursprungsland und ihrem Zulassungsstatus ist bei Arzneiwaren und Blutprodukten mit Suchtmittel- oder Psychotropengehalt in allen Fällen eine Einfuhrbewilligung des BMG erforderlich. Parallel zu den Eingaben beim BASG ist der Antrag auf Bewilligung nach dem Suchtmittelgesetz an das BMG ([www.bmg.gv.at](http://www.bmg.gv.at)) zu richten.

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### X. Kontakt

Für weitere Fragen stehen folgende Emailadressen zur Verfügung:

- SUSARs, ASRs, Eudravigilanz-Datenbank → [pharm-vigilanz@ages.at](mailto:pharm-vigilanz@ages.at)
  - Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten → [inspektionen@ages.at](mailto:inspektionen@ages.at)
  - Gewebebanken oder Gewebesicherheit → [inspektionen@ages.at](mailto:inspektionen@ages.at)
  - Einfuhr von Prüfpräparaten → [inspektionen@ages.at](mailto:inspektionen@ages.at)
  - Kennzeichnung von Prüfpräparaten → [inspektionen@ages.at](mailto:inspektionen@ages.at)
  - Handhabung von Prüfpräparaten → [inspektionen@ages.at](mailto:inspektionen@ages.at)
  - Archivierung → [inspektionen@ages.at](mailto:inspektionen@ages.at)
  - juristische Anfragen und Datenschutz → [bernd.unterkofler@ages.at](mailto:bernd.unterkofler@ages.at)
- Compassionate Use → [compassionate-use@ages.at](mailto:compassionate-use@ages.at)
- Nicht-interventionelle Studien → [nis@ages.at](mailto:nis@ages.at)

Alle anderen Fragen können an [clinicaltrials@ages.at](mailto:clinicaltrials@ages.at) gerichtet werden.

### XI. Referenzen

#### Websites

##### **BASG/AGES**

[www.ages.at](http://www.ages.at)

[www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at)

##### **Bundesministerium für Gesundheit**

[www.bmg.gv.at](http://www.bmg.gv.at)

##### **EudraCT-Website**

[eudract.ema.europa.eu](http://eudract.ema.europa.eu)

##### **Europäische Gesetzgebung (EudraLex, Volume 10)**

<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>

##### **European Medicines Agency**

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

##### **Ethikkommissionen in Österreich**

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

<http://www.ethikkommissionen.at/>

### **Forum der österreichischen Ethikkommissionen**

[www.meduni-graz.at/ethikkommission/Forum/index.htm](http://www.meduni-graz.at/ethikkommission/Forum/index.htm)

### **International Conference on Harmonisation (ICH)**

[www.ich.org](http://www.ich.org)

### **Dokumente**

- Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG), BGBl. Nr. 185/1983 in der geltenden Fassung.
- Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend betreffend Betriebe, die Arzneimittel herstellen, kontrollieren oder in Verkehr bringen (Arzneimittelbetriebsordnung 2009 - AMBO 2009); BGBl. II Nr. 324/2008 in der geltenden Fassung
- Kennzeichnungsverordnung 2008, BGBl. II - Ausgegeben am 28. Mai 2008 - Nr. 174 in der geltenden Fassung
- Arzneiwareneinfuhrgesetz 2002, BGBl. I Nr. 28/2002 in der geltenden Fassung
- Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über den Gebührentarif gemäß Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetzes in der geltenden Fassung
- Mitteilung der Kommission — Ausführliche Anleitung zum Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung eines Humanarzneimittels bei den zuständigen Behörden, zur Unterrichtung über signifikante Änderungen und zur Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung („CT 1“)
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT-3)

**Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen**

### XIII. Annexe

#### a) Darstellung präklinischer Daten

Der Antragsteller wird ersucht, relevante präklinische Daten in Form von Tabellen mit folgendem Inhalt zu präsentieren: Art der Studie (akute/chron. Toxizitätsstudie; Kanzerogenitätsstudie, etc.), Tierspezies/Tierstamm, Studienidentifikation, GLP-Status, Behandlungsdauer, Applikationsform, Geschlecht, Anzahl Tiere pro Gruppe, Substanz, Dosierung, NOAEL bzw. besondere Befunde.

Neben der tabellarischen Darstellung sollte eine Diskussion der Ereignisse den Schweregrad, den Verlauf, die klinische Relevanz der Ereignisse, den Sicherheitsfaktor zur geplanten Dosierung im Menschen bzw. die Wiederherstellung normaler Klinikparameter (*recovery*) beinhalten.

Im Folgenden eine exemplarische Tabelle zur Darstellung präklinischer Daten:

	<b>Study ID/ Duration GLP</b>	<b>Species/strain Sex Number/Group</b>	<b>Dose (mg/kg) Route</b>	<b>NOAEL mg/kg/day</b>	<b>Major findings</b>
Repeated-dose toxicity study	No. XXX 4 weeks yes	Rat SD 10M/10F	0 0.1 0.3 0.75 <u>S.c.</u>	< 0.1	> 0.1: ↓ in urine volume > 0.75: 1M and 1F died

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

### b) Klassifizierung von Amendments

Beispiel	Signifikant	Nicht-signifikant
Hauptzweck ( <i>Main objective</i> )	X	
Primärer oder sekundärer Endpunkt	X	
Verwendung neuer Messmethoden für den primären Endpunkt	X	
Definition des Prüfungsabschlusses ( <i>end of trial</i> )	X	
Hinzufügen einer Behandlungs- oder Placebogruppe	X	
Änderung von Ein- oder Ausschlusskriterien	X	
Verminderung der Zahl der Kontrollvisiten	X	
Streichung des DSMB ( <i>Data Safety Monitoring Board</i> )	X	
Änderung von Prüfpräparaten	X	
Änderung der Dosierung und Verabreichungsform	X	
Änderung des Designs mit Auswirkung auf die statistische Analyse oder Risiko-/Nutzen-Bewertung	X	
Sponsor oder gesetzlicher Vertreter	X	
Widerruf oder Aussetzung der Zulassung des Prüfpräparates	X	
Nachmeldung eines Studienzentrums	X	
Ergebnisse aus präklinischen oder klinischen Studien mit möglicher Auswirkung auf die Sicherheit der Studienteilnehmer.	X	
Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit für den jährlichen Sicherheitsbericht.	X	
Änderungen im Herstellungsprozess und/oder der Spezifikationen eines Wirkstoffes / Prüfpräparates	X	
Änderungen im Stabilitätsprogramm	X	
Änderung des Prüfers	X (EK)	X (BASG)
Änderung der Patienteninformation	X (EK)	X (BASG)
Nachmeldung eines Studienzentrums	X (EK/BASG)	
Änderung des Antragstellers ( <i>Applicant</i> )		X
Änderung des CRA ( <i>Clinical Research Associate</i> )		X

## Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen

Änderung des CRO (Auftragsforschungsinstitut)		<b>X</b>
Änderung der Kontaktdaten des Ansprechpartners		<b>X</b>
Änderungen der internen Organisation des Sponsors		<b>X</b>
Änderungen der logistischen Regelungen (Probenaufbewahrung- und Transport)		<b>X</b>
Änderungen der technischen Ausrüstung		<b>X</b>
Abmeldung eines Studienzentrums		<b>X</b>
Änderungen des Titels der Studie		<b>X</b>
Hinzufügen/Streichen von explorativen/tertiären Endpunkten		<b>X</b>
Änderungen der Prüfbögen		<b>X</b>
geringfügige Verlängerung der Prüfungsdauer (< 10 %)		<b>X</b>
Verlängerung der Dauer > 10 % bei... 1. gleicher Behandlungsexposition 2. unveränderter Definition des Prüfungsabschlusses 3. unverändertem Safety Monitoring		<b>X</b>
Änderung der Zahl der Teilnehmer je Prüfstation (bei gleicher Gesamtzahl pro MS)		<b>X</b>
unerhebliche Änderung der Gesamtzahl		<b>X</b>
geringfügige Klarstellungen im Prüfplan		<b>X</b>
Korrektur von Druckfehlern		<b>X</b>
Haltbarkeitsverlängerung ( <i>Shelf life extension</i> ) gemäß IMPD (s.u.)		<b>X</b>

### Wichtige Anmerkungen:

- Nicht-substantielle Änderungen können Bestandteil von später eingereichten substantiellen Amendments sein
- Von der Leit-EK geforderte Protokolländerungen zur zusätzlichen Sicherheitsüberwachung der Patienten sind **unmittelbar** als **nicht-substantielles** Amendment an die Behörde zu übermitteln (Ausnahmefall). Ein aktualisiertes Protokoll ist der Behörde vorzulegen.
- Auch bei nicht-substantiellen Änderungen, die zu geänderten Informationen im xml-Antragsformular führen, ist das aktualisierte Antragsformular beim BASG einzureichen.

### Verlängerung der Haltbarkeit

Haltbarkeitsverlängerungen (*shelf-life extensions*) sind dann keine signifikanten Änderungen, wenn schon im Grundantrag eine laufende Überprüfung der Stabilität mit klaren Angaben zur Frequenz der Testung beschrieben wird. Änderungen der eingesetzten Testmethoden oder ihrer Spezifikationen sind dabei nicht zulässig; zusätzliche Methoden oder Testpunkte sind jedoch möglich. Wird bei der laufenden Überprüfung der Stabilität eine Nicht-Einhaltung der im Stabilitätsprogramm vorgegebenen Spezifikationen festgestellt, ist das BASG davon in Kenntnis zu setzen.