

# Leitlinie

## Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln: Sicherheitsmeldungen an Österreichische Ethikkommissionen

### Präambel

Diese Leitlinie soll sicherstellen, dass die österreichischen Ethikkommissionen einerseits alle für die Beurteilung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer/innen erforderlichen Meldungen – wie im Arzneimittelgesetz (AMG) und weiteren relevanten Vorschriften und Richtlinien vorgeschrieben – zeitgerecht erhalten, andererseits jedoch nicht durch redundante und/oder irrelevante Meldungen administrativ überlastet werden.

Die Leitlinie enthält daher eine taxative Aufzählung aller erforderlichen Meldungen mit Angabe der jeweiligen Meldefrist, sowie eine – aus den Erfahrungen der Jahre 2004 – 2006 abgeleitete – exemplarische Aufzählung von Meldungen, die nicht erforderlich und daher unerwünscht sind.

Die Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf Sicherheitsmeldungen an Österreichische Ethikkommissionen. Andere Meldepflichten, wie z.B. die Meldepflicht für Amendments oder die Meldepflichten an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) werden von ihr nicht berührt.

### 1. Abkürzungen

<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz
<b>ASR/ASUR</b>	<i>Annual Safety Report/Annual Safety Update Report</i> – jährlicher Sicherheitsbericht
<b>BASG</b>	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
<b>DSUR</b>	Development Safety Update Report
<b>IB</b>	<i>Investigator's Brochure</i> – Prüferinformation
<b>ICH-GCP</b>	<i>Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)</i> – ICH Harmonised Tripartite Guideline
<b>SAE</b>	<i>Serious Adverse Event</i> – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<b>SSAR</b>	<i>Suspected Serious Adverse Reaction</i> – mutmaßliche schwerwiegende Nebenwirkung
<b>SUSAR</b>	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> – mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung

### 2. Verantwortung für die Meldungen

Grundsätzlich ist der Sponsor für die ordnungsgemäße Übermittlung der Sicherheitsmeldungen an die Ethikkommissionen verantwortlich. Er kann diese Aufgabe unter Beibehaltung seiner Verantwortung an eine Institution, Organisation oder Person delegieren.

### 3. Adressaten der Meldungen

Multizentrische klinische Prüfungen:	die Leit-Ethikkommission
Monozentrische klinische Prüfungen:	die zuständige Ethikkommission

### 4. Art der Übermittlung

Meldungen können der Ethikkommission per E-Mail, per FAX oder mittels Post bzw. Zustelldienst übermittelt werden.

Für jede Meldung darf nur eine Übermittlungsart gewählt werden, die Mehrfach-Übermittlung derselben Meldung auf verschiedenen Wegen ist zu unterlassen.

## 5. Erforderliche individuelle Meldungen – "Expedited Reporting" (taxativ)

### 5.1. SUSARs

Welche: SUSARs, die in einer von einer österreichischen EK beurteilten klinischen Prüfung (Protokollnummer identisch) in irgendeinem Zentrum im In- oder Ausland aufgetreten sind<sup>1</sup>

Form: Meldungsformular des Forums oder Begleitschreiben gleichen Inhalts (EK-Nummer, Art der Meldung, etc.), ggf. CIOMS-Form, MedWatch-Form o.ä. als Anlage.

Frist: SUSARs die zum Tod geführt haben oder lebensbedrohlich waren:  
Erstmeldung so rasch wie möglich, jedenfalls innerhalb von 7 Tagen ab Kenntnisnahme durch den Sponsor, Folgemeldung innerhalb von weiteren 8 Tagen.  
Sonstige SUSARs: so rasch wie möglich, jedenfalls innerhalb von 15 Tagen ab Kenntnisnahme durch den Sponsor.

### 5.2. Follow-up Meldungen zu SUSAR-Meldungen gemäß 5.1

Welche: Follow-up-Meldungen, die über die bereits gemeldeten Informationen (7 + 8 Tage-Meldungen bzw. 15 Tage-Meldung) hinaus gehende, substanzielle neue Informationen beinhalten (z.B. Neubewertung der Kausalität).

Form: Meldungsformular des Forums oder Begleitschreiben gleichen Inhalts, Bezug zur ursprünglichen SUSAR-Meldung, ggf. CIOMS-Form o.ä. als Anlage

Frist: Wie in 5.1

### 5.3. Protokollabweichungen

Welche: Abweichungen vom Protokoll zur Abwehr unmittelbarer Gefährdungen der Prüfungsteilnehmer/innen<sup>2</sup>

Form: Meldungsformular des Forums oder Begleitschreiben gleichen Inhalts, Beschreibung der Gefährdung und der Abwehrmaßnahmen, sowie der geplanten oder bereits gesetzten weiteren Maßnahmen (Rekrutierungsstopp, Amendment, etc.)

Frist: Unverzüglich ab Kenntnisnahme durch den Sponsor.

### 5.4. Andere sicherheitsrelevante Sachverhalte<sup>3</sup>

Welche: Sachverhalte, Änderungen oder neue Erkenntnisse, die

- a) die Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses wesentlich verändern
- b) die das Risiko für die Prüfungsteilnehmer/innen wesentlich erhöhen
- c) die ausreichen, Änderungen in der Verabreichung der Studienmedikation oder in der Durchführung der klinischen Prüfung in Betracht zu ziehen
- d) die die Durchführung der klinischen Prüfung wesentlich beeinträchtigen

Form: Meldungsformular des Forums oder Begleitschreiben gleichen Inhalts, Beschreibung des Sachverhaltes und der geplanten oder bereits gesetzten weiteren Maßnahmen (Rekrutierungsstopp, Amendment, neue Patienteninformation, etc.)

Frist: Unverzüglich<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> AMG: § 41e Abs. 1 und 2

<sup>2</sup> AMG § 37a Abs. 4; ICH-GCP: 3.3.8 und 5.16.2

<sup>3</sup> ICH-GCP 3.3.8, sowie 4.10.2

<sup>4</sup> AMG § 37a Abs. 4

## 6. Erforderlicher periodischer Bericht

### 6.1. Jährlicher Sicherheitsbericht

Form: Executive Summary des Development Safety Update Report (DSUR)<sup>5</sup>, ergänzt um ein Line Listing nach 6.2 Teil 2.

Frist: Die Frist beginnt mit dem Datum der ersten Genehmigung der betreffenden Studie in einem EG-Mitgliedsstaat. Der erste Bericht ist ein Jahr (plus max. 60 Tage) nach diesem Datum fällig, die weiteren jeweils in Jahresabständen

Anm.: Die Verpflichtung zur Vorlage jährlicher Zwischenberichte unter Verwendung des Berichtsformulars des *Forums* zur Verlängerung des Votums wird davon nicht berührt.

Die Termine für die jährlichen Sicherheitsberichte (getriggert vom Datum der ersten Genehmigung der Studie in der EG) und für die jährlichen Zwischenberichte (getriggert vom Ausstellungsdatum des Votums) werden in der Regel unterschiedlich sein.

### 6.2. Alternativer jährlicher Sicherheitsbericht (ASR/ASUR)

Alternativ zu 6.1 kann ein Bericht gemäß § 41e Abs. 3 AMG übermittelt werden.

Form: Der Report besteht aus 3 Teilen

Teil 1: Analyse der Sicherheit der Studienteilnehmer/innen inkl. Stellungnahme zu einer allfälligen Neubewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses und – wenn zutreffend – Ergebnis der Bewertung und Konsequenzen

Teil 2: Line Listing aller SSARs aus der betreffenden Studie im Berichtszeitraum, SUSARs markiert, ggf. Erläuterung allfälliger Diskrepanzen zwischen gelisteten und im Expedited Reporting gemeldeten SUSARs

Teil 3: Kumulative Häufigkeitstabelle aller SSARs aus der betreffenden Studie (seit Studienbeginn)

## 7. Unerwünschte Meldungen (exemplarisch)

### 7.1. Expedited Reports von SUSARs aus einer anderen als der von der Ethikkommission beurteilten klinischen Prüfung

Diese Informationen gehören in das einmal jährlich erforderliche Update der IB, sofern sie nicht sicherheitsrelevante Sachverhalte darstellen und daher gemäß 5.4 zu melden sind.

### 7.2. Erneute Meldung einer bereits gemeldeten SUSAR unter dem Titel "IB Update"

Redundante Meldungen sind überflüssig.

### 7.3. Protokollabweichungen, die nicht zur Abwehr unmittelbarer Gefährdungen der Prüfungsteilnehmer/innen erfolgt sind

### 7.4. Follow-up-Meldungen ohne substantielle neue Information

### 7.5. SAE-Meldungen

Es sind nur Meldungen gemäß 5.1 bis 5.4 vorzunehmen.

### 7.6. Periodische Sicherheitsbericht in geringeren als jährlichen Abständen

Keine "Quarterly Line Listings", keine halbjährlichen Sicherheitsberichte.

---

<sup>5</sup> [ICH guideline E2F - Note for guidance on development safety update reports](#)

### 7.7. Sicherheitsberichte an lokal zuständige Ethikkommissionen

Bei multizentrischen klinischen Prüfungen sind die Sicherheitsberichte nur an die Leit-Ethikkommission zu übermitteln.

## 8. Allgemeine Informationen zur Form der Meldungen

Im Anschreiben soll auf die Auflistung aller Gesetze und Richtlinien, auf Grund derer die Meldung erfolgt verzichtet werden.

Stattdessen soll eine klare Angabe gemacht werden, um welche Art von Meldung es sich handelt:

- SUSAR (7-Tage-Meldung, 8-Tage-Folgemeldung, 15-Tage-Meldung) – 5.1
- Follow-up – 5.2
- Protokollabweichung – 5.3
- Sonstiger sicherheitsrelevanter Sachverhalt – 5.4

Näher spezifizieren: wesentliche Beeinträchtigung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer/innen oder der Durchführung der klinischen Prüfung

Im Anschreiben ist weiters die EK-Nummer der klinischen Prüfung auf die sich die Meldung bezieht anzugeben.

Ist die Meldung – wie im Falle von Meldungen gemäß 5.4 oder 6 möglich – für mehrere klinische Prüfungen relevant, sind alle relevanten EK-Nummern anzuführen.

Hinweise wie "*Diese Meldung bezieht sich auf alle klinischen Prüfungen mit <Prüfsubstanz>*" sind nicht ausreichend.

**Diese Leitlinie ist mit dem Institut Inspektionen, Medizinprodukte und Hämovigilanz und dem Institut Pharmakovigilanz der AGES Medizinmarktaufsicht abgestimmt.**