

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

AMG	Arzneimittelgesetz (idgF wenn nicht anders angegeben)
ASR/ASUR	<i>Annual Safety Report/Annual Safety Update Report</i> – jährlicher Sicherheitsbericht
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
ENTR/CT 3	<i>Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, Revision 2, April 2006</i>
IB	<i>Investigator's Brochure</i> – Prüferinformation
ICH-GCP	<i>Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) – ICH Harmonised Tripartite Guideline</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SSAR	<i>Suspected Serious Adverse Reaction</i> – mutmaßliche schwerwiegende Nebenwirkung
SUSAR	<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
Klinische Prüfungen nach AMG 2003 ^{1,2}	alle zuständigen Ethikkommissionen

¹ AMG idF BGBl. I Nr. 12/2003 in Verbindung mit § 94a Abs. 5 AMG idgF

² Klinische Prüfungen, die in irgendeinem Zentrum in Österreich vor dem 1.5.2004 begonnen wurden und die nicht den Regelungen der Direktive 2001/20/EG unterworfen wurden und für die keine EudraCT-Nummer vergeben wurde.

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 sind³

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-ups, 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: In angemessener Frist ab Kenntnisnahme durch den Sponsor

5.3. Protokollabweichungen

Welche: Abweichungen vom Protokoll zur Abwehr unmittelbarer Gefährdungen der Prüfungsteilnehmer/innen⁴

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

Welche: Sachverhalte, Änderungen oder neue Erkenntnisse, die

- a) die Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses wesentlich verändern⁵
- b) die das Risiko für die Prüfungsteilnehmer/innen wesentlich erhöhen⁶
- c) die ausreichen, Änderungen in der Verabreichung der Studienmedikation oder in der Durchführung der klinischen Prüfung in Betracht zu ziehen⁵
- d) die die Durchführung der klinischen Prüfung wesentlich beeinträchtigen⁶

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

³ AMG: § 41e Abs. 1 und 2; ENTR/CT 3: 5.1.1.1

⁴ AMG § 37a Abs. 4; ICH-GCP: 3.3.8 a) und 5.16.2

⁵ ENTR/CT 3: 5.1.1.2

⁶ ICH-GCP: 3.3.8 b) und d), sowie 4.10.2

Frist: Unverzüglich⁷

5.5. SAEs

Welche: Ausschließlich SAEs, die in Studien nach AMG 2003^{1,2} aufgetreten sind

Form: Meldungsformular des Forums oder Begleitschreiben gleichen Inhalts, ggf. CIOMS-Form o.ä. als Anlage

Frist: Unverzüglich⁸

Anm.: Verantwortlich für die SAE-Meldungen ist der Prüfer. Meldungen durch den Sponsor oder eine von ihm beauftragte Institution, Organisation oder Person werden akzeptiert.

6. Erforderlicher periodischer Bericht

6.1. Jährlicher Sicherheitsbericht (ASR/ASUR)

Form: Der Report besteht aus 3 Teilen⁹:

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)

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 Jahresabständen¹⁰.

Anm. 1: 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.

Anm. 2: Führt ein Sponsor mit einem Studienarzneimittel mehrere klinische Prüfungen durch, kann der jährliche Sicherheitsbericht gemeinsam für alle diese Prüfungen erstellt werden.
Der Fristbeginn ist dann das Datum der ersten Genehmigung der ersten dieser Prüfungen in einem EG-Mitgliedsstaat.
Den Sicherheitsberichten für die einzelnen Prüfungen ist eine globale Analyse der Sicherheit des geprüften Studienarzneimittels voranzustellen.

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 AMG § 37a Abs. 4

⁸ AMG idF BGBl. I Nr. 12/2003: § 36 Z 9 und § 41 Abs. 1

⁹ AMG: § 41e Abs. 3; ENTR/CT 3: 5.2.1

¹⁰ ENTR/CT 3: 5.2.2

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

SUSARs werden selbstverständlich als Ergänzungen zur Investigator's Brochure angesehen. Spezielle Hinweise oder 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 aus klinischen Prüfungen mit EudraCT-Nummer

Bei klinischen Prüfungen mit EudraCT-Nummer 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. Solche sind nur erforderlich, wenn SUSARs nur aus dem jeweiligen Mitgliedsstaat zu melden sind¹¹, was in Österreich nicht der Fall ist.

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
- SAE – 5.5

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 und dem Institut Wissenschaft & Information der AGES-PharmMed abgestimmt.

¹¹ ENTR/CT 3: 5.1.6.5