



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

INHALTSVERZEICHNIS

I. ANTRAG AUF GENEHMIGUNG FÜR DIE DURCHFÜHRUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG	2
II. GEBÜHREN.....	8
III. BEARBEITUNG SEITENS DER BEHÖRDE	9
IV. ÄNDERUNGSANTRÄGE (AMENDMENTS).....	12
V. MELDEPFLICHTEN GEGENÜBER DER BEHÖRDE WÄHREND DER DURCHFÜHRUNG	15
VI. BEENDIGUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG.....	18
VII. MELDEPFLICHTEN NACH BEENDIGUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG	19
VIII. KENNZEICHNUNG VON PRÜFPRÄPARATEN	20
IX. EINFUHR VON PRÜFPRÄPARATEN	21
X. KONTAKT	21
XI. REFERENZEN.....	22
XII. ANNEXE.....	25



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

I. Antrag auf Genehmigung für die Durchführung einer Klinischen Prüfung

I.1. Inhalt des Antrags

Der Antrag auf Genehmigung zur Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung gemäß § 40 Arzneimittelgesetz (AMG) hat die im Dokument „L_I205_Verzeichnis_der_erforderlichen_Unterlagen“ aufgeführten Unterlagen zu enthalten (siehe: www.basg.gv.at → „Arzneimittel“ → „Vor der Zulassung“ → „Klinische Prüfung“).

Das EudraCT Antragsformular ([als pdf und xml Version](#)) und die für die Beurteilung erforderlichen Unterlagen sind in elektronischer Form vorzulegen. Die Unterlagen sind thematisch in einzelne Ordner zu gliedern. Folgende Einteilung wird empfohlen.

- **„1_General information“**
enthält z.B. das Anschreiben und das Antragsformular in PDF und XML
- **„2_Protocol“**
enthält z.B. die aktuelle Version des Protokolls, die Synopse und die Unterschriftenseiten
- **„3_IB“**
enthält die Investigator's Brochure gemäß ICH GCP und CT-1
- **„4_IMPDP“**
enthält das volle oder vereinfachte Produktdossier gemäß CT-1 und alle zusätzlichen relevanten Unterlagen zur Herstellung
- **„5_Additional information“**
enthält z.B. die Patienteninformation, die Zusammenfassung des Pädiatrischen Prüfkonzeptes oder die Ergebnisse der wissenschaftlichen Beratungsverfahren

Die maximale Dateigröße für ein einzelnes Dokument beträgt 50 MB. Größere Dokumente müssen im Antrag aufgeteilt werden. Dabei ist nach Möglichkeit die interne Struktur des Dokuments zu berücksichtigen (z.B. Aufteilung eines IMPDP in Drug Substance und Drug Product Teil).

Das Anschreiben und das Antragsformular müssen vom Anbringer sowie das Protokoll bzw. die Protokoll-Unterschriftenseite vom Sponsor entweder elektronisch signiert oder als eingescanntes unterschriebenes Original vorgelegt werden.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

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. Die Daten bilden die Grundlage der informationstechnischen Verwaltung und Zuordnung von Verfahren und müssen daher komplett und konsistent eingegeben werden. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben im Antragsformular ist der Sponsor verantwortlich.

Die Vorlage einer Erstversion der Patienteninformation ist optional und dient nur zur Information (ein Exemplar pro Studie ist ausreichend). Die Patienteninformation wird inhaltlich ausschließlich von den EK begutachtet und ist bei der Behörde **nicht** Gegenstand für die Vollständigkeit des Antrages. Auch 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 dieser Protokolländerung verpflichtend.

I.2. Übermittlung des Antrags

Postalisch:

Die Übermittlung der oben angeführten Unterlagen an das BASG kann postalisch auf einem Datenträger gemeinsam mit einem vom Anbringer unterzeichneten Anschreiben in Papierform erfolgen an:

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut Überwachung (INS), Abteilung Klinische Prüfung (CLTR)
Traisengasse 5; A-1200 Wien*

ODER

E-Mail:

Die Übermittlung der oben angeführten Unterlagen an das BASG kann als E-Mail Anhang in einem komprimierten Ordner an clinicaltrials@basg.gv.at erfolgen. Die Einreichung per Mail darf nicht aufgeteilt werden, sondern muss in einer einzigen E-Mail erfolgen. Ist dies nicht möglich, muss die Einreichung postalisch erfolgen.

Es darf nur eine Übermittlungsform gewählt werden. Doppelseinreichungen sind nicht erwünscht.

Eine Einreichung von Anträgen über CESP ist zurzeit nicht vorgesehen.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

I.3. Eingangsbestätigung

Eine Eingangsbestätigung mit einer eigenen Verfahrensnummer erfolgt per E-Mail an die im Antragsformular (Abschnitt C) angeführte E-Mail Adresse des Antragstellers bei:

- Grundantrag
- substantiellem und nicht-substantiellem Amendment
- Jährlichem Sicherheitsbericht (Development Safety Update Report, DSUR)
- Beendigungsmeldungen

Bei Anfragen zu Verfahren ist diese Verfahrensnummer anzuführen.

Andere Mitteilungen an die Behörde sind formal nicht vorgesehen und werden daher nicht bestätigt.

Wichtig: Korrespondenz mit dem Antragsteller erfolgt ausschließlich an die im Antragsformular unter C.1 angegebene Adresse. Die Aktualität der Information liegt in der Verantwortung des Sponsors.

I.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.

Die notwendige Einreichung bei der zuständigen EK kann vor oder gleichzeitig mit der Antragstellung an das BASG erfolgen, jedoch **nicht** danach. Das Datum der Einreichung bei der zuständigen EK sollte im Anschreiben (Coverletter) erwähnt und im EudraCT Antragsformular vermerkt werden. Wenn bereits vorliegend, soll das Votum den Einreichunterlagen beigelegt werden.

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



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Erfolgt eine Ablehnung (ein negatives Votum) durch die EK, so wird die Studie durch das BASG mittels negativen Bescheides untersagt (siehe III.4.5). Alternativ besteht für den Antragsteller die Möglichkeit, in Absprache mit der Behörde, die klinische Prüfung zurückzuziehen.

I.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)

OMCL

Possingergasse 38, 1160 Wien

E-Mail: chargen@ages.at

Siehe www.basg.gv.at → OMCL → Formulare → F_L036-CFG- Antrag.docx

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 § 26 (1) AMG idGF handelt:

Einfuhr von Prüfpräparaten aus Drittländern

(Herstellungsort liegt außerhalb des EWR; § 12 AWEG 2010):

Die Antragstellung auf Verkehrsfähigkeitsbescheinigung sollte bereits mit dem Nachweis der Österreichischen Chargenfreigabe oder dem Nachweis der Freigabe durch ein EWR-OMCL in Verbindung mit der Notifikation des Österreichischen OMCL erfolgen. Nur wenn die genannten Nachweise vorliegen, kann eine Verkehrsfähigkeitsbescheinigung ausgestellt werden.

Verbringung von Prüfpräparaten aus einem EWR Land

(Herstellungsort ist ein EWR Land; § 14 AWEG 2010):



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

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.

I.6. Studien nach anderen Rechtsmaterien (mit anderen oder zusätzlichen Anforderungen):

I.6.1. Studien zu Arzneimitteln für neuartige Therapien

Die Anforderungen für Studien zu Arzneimitteln für neuartige Therapien unterscheiden sich nicht von jenen an „konventionelle“ Studien. Wo Unterschiede bestehen, wird im Leitfaden darauf hingewiesen. Falls § 1 des Gewebesicherheitsgesetzes (GSG) anzuwenden ist, der die Gewinnung von menschlichen Zellen und Geweben zur Verwendung beim Menschen regelt, gilt jedoch als zusätzliche Anforderung der Nachweis der Meldung als Gewebeentnahmeeinrichtung gemäß § 19 GSG.

Weitere Informationen dazu finden Sie in folgenden Frequently Asked Questions:
<http://www.basg.gv.at/arzneimittel/gewebe/faq/>

Klinische Prüfungen mit embryonalen Stammzellen bzw. Produkten aus embryonalen Stammzellen dürfen in Österreich nicht durchgeführt werden. Dies ergibt sich aus der Bestimmung des § 9 Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) aus dem ein umfassendes Verbot der Forschung an entwicklungsfähigen Zellen abzuleiten ist. Da für die Gewinnung humaner embryonaler Stammzellen Embryonen „verbraucht“ und somit zerstört werden müssen, ist auch die Forschung an embryonalen Stammzellen nach den Bestimmungen des FMedG verboten.

I.6.2. Positiver Bescheid des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß Gentechnikgesetz

Für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln der Gentherapie und Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des § 4 Z 3 des Gentechnikgesetzes, BGBl. Nr. 510/1994 idGF (GTG), enthalten, gelten neben den Bestimmungen dieses Bundesgesetzes die Anforderungen der §§ 74 bis 79 des GTG. Dies bedingt eine (idealerweise gleichzeitige) Einreichung derartiger Studien sowohl beim BASG als auch im Bundesministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK).



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Es wird darauf hingewiesen, dass die Definition der Gentherapie im GTG von der des Arzneimittelgesetzes abweicht:

§ 4 Z 24 GTG: „Somatische Gentherapie am Menschen: Anwendung der gezielten Einbringung isolierter exprimierbarer Nukleinsäuren in somatische Zellen im Menschen, die zur Expression der eingebrachten Nukleinsäuren führt, oder die Anwendung derart außerhalb des menschlichen Organismus gentechnisch veränderter somatischer Zellen oder Zellverbände am Menschen. Ein mit einer somatischen Gentherapie behandelter Mensch gilt nicht als GVO.“

Handelt es sich bei dem (nicht-zugelassenen) Prüfearzneimittel zwar um einen GVO, jedoch nicht um eine somatische Gentherapie im Sinne des GTG (z.B. bei genetisch veränderte Lebendimpfstoffe) gelten die Anforderungen des GTG für die Produktion, Anwendung, Lagerung, etc. Eine „Contained use“-Anmeldung ist erforderlich, ebenso ein Environmental Risk Assessment (ERA).

Informationen zur Einreichung im Bundesministerium stehen dem Antragsteller zum Download auf folgender Webseite zur Verfügung:

- https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Gentechnik/Fachinformation_Humanmedizin/
- https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Gentechnik/Formulare_fuer_AnwenderInnen/

Eine somatische Gentherapie am Menschen darf gemäß § 75 GTG nur nach Vorliegen einer behördlichen Genehmigung von einem Arzt in einer Krankenanstalt durchgeführt werden.

Die Genehmigung ist vom ärztlichen Leiter der Krankenanstalt, in der die Anwendung einer somatischen Gentherapie beabsichtigt ist, gemeinsam mit dem Prüfungsleiter beim BMASGK zu beantragen.

Es wird darauf hingewiesen, dass die EudraCT Nummer als Referenz bei Interaktionen mit beiden Behörden anzugeben ist.

Zusammengefasst, benötigen Klinische Prüfungen mit GVOs/Somatischen Gentherapien aus Sicht des Antragsstellers folgende Dokumente zur Durchführung:

- Ein positives Ethikvotum
- Die Bewilligung durch das BASG per positivem Bescheid
- Die Bewilligung durch das BMASGK per positivem Bescheid

Weitere Information zu Harmonisierungsbestrebungen zu Klinischen Prüfungen mit gentechnisch veränderten Organismen (GVOs) in Englischer Sprache finden Sie auf der Webseite der Europäischen Kommission: https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_de



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

I.6.3. Studien gemäß § 40 Medizinproduktegesetz (MPG idgF)

Siehe Leitfaden: www.basg.gv.at (Medizinprodukte → Formulare → Klinische Prüfung)

I.6.4. Studien gemäß AMG und MPG (Kombinationsstudien):

Bei Kombinationsstudien sind die Vorgaben für die klinische Prüfung nach AMG und MPG zu beachten. Es sind jeweils ein Antrag zur Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß AMG sowie ein Antrag gemäß MPG nach der in Abschnitt I.2 beschriebenen Form einzubringen.

Bei gleichzeitiger Einreichung müssen beide Anträge die notwendigen Unterlagen und die jeweiligen Antragsformulare nach AMG (EudraCT Formular) und MPG (BASG Meldeformular) enthalten.

II. Gebühren

Anträge auf Durchführung einer klinischen Prüfung und Anträge auf Genehmigung von substantiellen Amendments sind gebührenpflichtig. Der gültige Gebührentarif ist auf der Webseite des BASG zu finden (<http://www.basg.gv.at/ueber-uns/tarife/>). Grundsätzlich sind die Gebühren indiziert.

Für akademische Klinische Prüfungen gelten 20 Prozent der Gebühr für kommerzielle Studien. Amendments sind gebührenfrei. Als akademische Klinische Prüfung gilt eine Studie, bei der die Rohdaten ausschließlich beim akademischen Sponsor verbleiben und kein Zugriff durch Dritte ermöglicht wird. Diese Gebührenreduktion erfolgt automatisch und erfordert keinen gesonderten Antrag. Eine weitere Gebührenerkung oder Gebührenbefreiung ist nicht möglich, da es sich um einen gesetzlichen Tarif handelt.

Bei zeitgleichem Einbringen eines Antrags für eine Kombinationsstudie ist die volle Gebühr für die Meldung der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes zu entrichten sowie 35 Prozent der Gebühr für AMG Studien. Daher sollten Kombinationsstudien im jeweiligen Anschreiben (Coverletter) klar als solche erkennbar sein.

Standardmäßig wird als Empfänger der Rechnung und als zahlungspflichtige Partei der Antragsteller (Abschnitt C des EudraCT Antragsformulars) eingetragen. Ist der Empfänger der Rechnung oder die zahlungspflichtige Partei nicht ident mit dem Antragsteller (Applicant), muss dies im Anschreiben (Coverletter) deutlich sichtbar angeführt werden. Dabei ist zu unterscheiden, an wen die Rechnung übermittelt und auf wen die Rechnung ausgestellt werden soll (wenn möglich, mit diesen



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Formulierungen). Erfordert die Begleichung der Gebühr eine „purchase order number (PO)“ so ist diese ebenfalls deutlich im Anschreiben anzuführen.

III. Bearbeitung seitens der Behörde

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

III.1. Formale Vollständigkeit

Der Sponsor hat einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag zu stellen. Die Beurteilung der formalen Vollständigkeit des Antrages erfolgt durch das BASG so rasch wie möglich nach Eingang der Dokumente. Eine Frist ist nicht vorgesehen.

Ist der Antrag ordnungsgemäß (= formal vollständig), gilt er ab dem Datum des Eingangs als ordnungsgemäß eingebracht. Ist der Antrag nicht ordnungsgemäß (= formal nicht vollständig), erfolgt die Nachforderung von fehlenden oder zu korrigierenden Unterlagen per E-Mail. Der Antrag gilt dann erst nach Einlangen aller nachgeforderter oder korrigierter Dokumente als ordnungsgemäß.

Die ordnungsgemäße Meldung (= formale Vollständigkeit) wird durch ein Schreiben des Bundesamtes bestätigt, das im Text den Beginn der 35-tägigen fachlichen Beurteilungsfrist festlegt. Die Übermittlung erfolgt per E-Mail an den Antragsteller.

III.2. Begutachtungsfristen

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). Alternativ kann der Antrag bereits vor Ablauf der 35-Tage-Frist vom BASG explizit mit Publikation auf der BASG Webseite genehmigt werden. Beide Formen der Genehmigung sind gleichwertig (siehe III.4.1).

Ausnahme: Über Anträge zur klinischen Prüfung gemäß § 40 Abs. 6 AMG (ATMPs) hat das BASG ohne unnötigen Aufschub, spätestens aber innerhalb von 90 Tagen nach Einlangen des (ordnungsgemäßen) Antrages zu entscheiden. In Fällen, in denen ein beratendes Gremium befasst wird, verlängert sich diese Frist um weitere 90 Tage (siehe III.4.6).



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

III.3. 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 mittels Mängelschreiben (siehe III.4.3) per E-Mail mitgeteilt.

III.4. Erledigung seitens des BASG

Punkte III.4.1, III.4.2 und III.4.3 gelten nicht für Klinische Prüfungen von neuartigen Therapien („Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs“).

III.4.1. Nichtuntersagung

Ein Antrag gilt als genehmigt, wenn durch die EK eine befürwortende Stellungnahme (positives Votum) erfolgt ist **UND** innerhalb der Behördenfrist (35 Tage ab Datum der formalen Vollständigkeit bei Grundanträgen oder ab Datum der Eingangsbestätigung bei Änderungsanträgen) kein Einspruch des BASG erfolgt ist („Nichtuntersagung“) **ODER** eine Genehmigung durch das BASG vor Ablauf der Behördenfrist bereits auf der Webseite des BASG veröffentlicht wurde. Die Liste der Abstimmungen findet sich unter <https://abstimmungen.basg.gv.at/abstimmung> . Zum Auffinden des Verfahrens ist die Verfahrensnummer im Feld „Verfahrensnummer“ oder „Betrachtungsobjekt“ einzugeben und zu bestätigen.

Nach Ablauf der 35-Tage-Frist muss die Publikation auf der BASG Webseite nicht abgewartet werden. Umgekehrt ist die 35-Tage-Frist bei früherer Veröffentlichung auf der Webseite hinfällig. **Es erfolgt keine bescheidmäßige Erledigung durch das BASG, der Sponsor wird nicht schriftlich verständigt.**

III.4.2. Voluntary Harmonisation Procedure, VHP

Eine Klinische Prüfung, die bereits im freiwilligen Harmonisierungsverfahren (VHP) begutachtet wurde, wird nach Bestätigung der formalen Vollständigkeit und Überprüfung der Umsetzung etwaiger Auflagen sofort an das BASG weitergeleitet. Die Genehmigung durch das BASG erfolgt durch Publikation auf der BASG Webseite, wie unter III.4.1 beschrieben (nach Möglichkeit innerhalb von zehn Tagen bei Grundanträgen bzw. sieben Tagen bei Änderungsanträgen). Es erfolgt keine bescheidmäßige Erledigung durch das BASG.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

III.4.3. Mängelschreiben gemäß § 45 Abs. 3 AVG

Mittels Mängelschreiben wird dem Sponsor ein begründeter Einwand mitgeteilt. Die Zusendung erfolgt elektronisch an die E-Mail Adresse des im Abschnitt C des EudraCT Antragsformulars eingetragenen Anbringers (Applicant). Innerhalb einer angemessenen Frist kann der Antrag im Regelfall ein einziges Mal entsprechend abgeändert werden. Die Stellungnahme zum Mängelschreiben hat schriftlich zu erfolgen und gemeinsam mit eventuell geänderten Dokumenten per E-Mail nachzureichen. 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 III.4.4).

Für die Begutachtung der Mängelbeantwortung sieht das AMG keine Frist vor. Wenn die Mängelbeantwortung jedoch gut aufbereitet ist und die erhobenen Mängel überzeugend und vollständig ausgeräumt werden können, nimmt die Bearbeitung üblicherweise nicht mehr als eine Woche in Anspruch.

Die Behebung der Mängel wird per E-Mail an den Antragsteller bestätigt. Nach Mängelbehebung wird die Klinische Prüfung durch das BASG durch Publikation auf der BASG Webseite genehmigt, wie unter III.4.1 beschrieben. Es erfolgt keine bescheidmäßige Erledigung durch das BASG.

III.4.4. 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.

III.4.5. Untersagung gemäß § 40 Abs. 4 AMG

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

III.4.6. Positiver Bescheid gemäß § 40 Abs. 6 AMG für Neuartige Therapien

Die Durchführung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln der Neuartigen Therapien bedarf einer schriftlichen Genehmigung des BASG. Zusätzlich wird die Entscheidung des BASG auf der Webseite veröffentlicht.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

IV. Änderungsanträge (Amendments)

Die Klassifizierung der Änderungen in die Kategorien „**substantiell (*substantial*)**“ oder „**nicht-substantiell (*non-substantial*)**“ muss vom Sponsor selbst entsprechend dem „CT-1“ Dokument (Punkt 114; Siehe EudraLex Volume 10) vorgenommen werden.

Siehe „L_I207 Klassifizierung von Amendments für Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln gemäß Arzneimittelgesetz (AMG)“ für Beispiele zur Einstufung von Änderungen

<http://www.basg.gv.at/arzneimittel/vor-der-zulassung/klinische-pruefungen/>

Jedem Änderungsantrag ist ein Anschreiben beizulegen, aus dem deutlich ersichtlich ist,

- ob es sich um ein substantielles oder ein nicht-substantielles Amendment handelt
- für welche Klinische(n) Prüfung(en) der Änderungsantrag gestellt wird
(Angabe der EudraCT Nummer)

IV.1. Substantielle 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“).

Das Amendment-Antragsformular und die für die Beurteilung erforderlichen Unterlagen sind wie für Grundanträge in elektronischer Form gemäß Abschnitt I.2. vorzulegen.

Die geänderten Teile des Dossiers (Protokoll, IB, IMPD) sind im Original und mit Kennzeichnung der Änderungen (Track-Change-Modus) vorzulegen. Weiters sind die wesentlichen Änderungen gesondert zusammenzufassen, zu beschreiben und zu begründen. Im Falle von Änderungen, die das (ursprüngliche) EudraCT Antragsformular betreffen, ist zusätzlich die neue PDF und XML Version vorzulegen.

Handelt es sich um eine substantielles Amendment, das dem BASG und der Ethikkommission vorzulegen ist (z.B. ein Protokollamendment), so hat die Antragstellung bei der zuständigen Ethikkommission vor oder gleichzeitig mit der Antragstellung beim BASG zu erfolgen.

Für das BASG gilt auch hier die Nichtuntersagung innerhalb von 35 Tagen.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

- Ist der Antrag ursprünglich ordnungsgemäß eingebracht, gilt als Stichtag das Datum der automatischen Eingangsbestätigung. Es wird in diesem Fall keine formale Vollständigkeit bestätigt.
- Müssen Unterlagen nachgefordert werden, gilt als Stichtag das Datum der Nachreichung der Unterlagen. In diesem Fall wird die formale Vollständigkeit vom Bundesamt per E-Mail bestätigt.

Auch für Amendments (z.B. bei VHP Verfahren) ist eine explizite Genehmigung durch das BASG vor Ablauf der 35-Tage-Frist möglich (siehe III.4.1 und III.4.2)

Ausnahme: Die Umsetzung einer substantiellen Änderung für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln der Neuartigen Therapien bedarf ebenfalls einer schriftlichen Genehmigung des BASG (siehe III.4.6).

IV.2. Dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen (Urgent Safety Measure)

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 eine E-Mail folgen. Anschließend sollte ein schriftlicher Bericht übermittelt werden.

Abschließend müssen die betroffenen Dokumente (z.B. das Protokoll) als substantielles Amendment gemäß IV.2 nachgereicht werden. Diese Nachreichung von bereits umgesetzten Maßnahmen ist im Amendment Antragsformular auszuweisen (E.2.5).

IV.3. Vorübergehende Aussetzung und Wiederaufnahme

Eine vorübergehende Aussetzung der Prüfung ist eine im genehmigten Prüfplan nicht vorgesehene Einstellung der Prüfung in der Absicht, die Prüfung wieder aufzunehmen. Eine vorübergehende Aussetzung kann als substantielles Amendment (IV.1) oder als Urgent Safety Measure (IV.2) durchgeführt werden. Im zweiten Fall sollte die Unterrichtung über die vorübergehende Aussetzung unverzüglich, spätestens aber nach 15 Tagen ab der vorübergehenden Aussetzung erfolgen.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Die Gründe und der Umfang, z.B. Einstellung der Rekrutierung oder Unterbrechung der Behandlung von Personen, die bereits an der Prüfung teilnehmen, sollten klar dargelegt werden.

Die Wiederaufnahme der Prüfung erfordert ein substantielles Amendment. Dazu ist nachzuweisen, dass die Wiederaufnahme der Prüfung vertretbar ist.

Beschließt der Sponsor, eine vorübergehend ausgesetzte Prüfung nicht wiederaufzunehmen, sollte er das BASG innerhalb von 15 Tagen darüber unterrichten. Dies gilt auch dann, wenn eine eingestellte Rekrutierung nicht mehr fortgeführt wird, die Studie aber mit bereits eingeschlossenen Teilnehmern weiterläuft.

IV.4. Nicht-substantielle Änderungen (Non-substantial Amendments)

Gemäß „CT-1“ Dokument muss der Sponsor die zuständige nationale Behörde oder die Ethik-Kommission nicht über nicht-substantielle Änderungen unterrichten. Diese sollten dokumentiert werden und Bestandteil einer anschließenden Unterrichtung über eine substantielle Änderung sein. Es gibt kein Antragsformular für nicht-substantielle Änderungen. Die Verwendung des Antragsformulars für substantielle Änderungen ist nicht korrekt und kann zur Einstufung als substantielles Amendment führen. Sollte trotzdem eine Meldung erwünscht sein, kann diese formlos mittels Anschreiben und Datenträger per Post an die in I.2 genannte Adresse erfolgen.

Nicht-substantielle Änderungen können auch das Antragsformular betreffen. In diesem Fall ist zeitnah eine aktualisierte 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.

IV.5. Meldungen ohne Bezug zu einem Verfahren (sonstige Meldungen)

Meldungen ohne Bezug zu einem Verfahren können technisch nicht bearbeitet werden. Sponsoren und Antragsteller sind angehalten, Meldungen nur mit Anschreiben zu Art und Grund des Anbringens sowie Angabe der Referenz zu BASG Verfahren durchzuführen.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

V. Meldepflichten gegenüber der Behörde während der Durchführung

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

V.1.1. 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 Referenzinformationen zur Sicherheit (siehe unten)

V.1.2. Referenzinformationen zur Sicherheit (RSI)

Bei Neuanträgen für Klinische Arzneimittelprüfungen:

Zum Zeitpunkt der Einreichung einer Klinischen Prüfung sollte die Referenzinformationen zur Sicherheit (RSI) in der Prüferinformation (Investigator's Brochure, IB) oder, falls möglich, in der aktuell gültigen Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) enthalten sein.

Wo sich die RSI im Dossier befindet, hat der Antragsteller im Begleitschreiben des Antrags (Coverletter) anzuführen.

Ist die RSI Teil der **IB**, sollte es ein eindeutig erkennbarer Abschnitt sein. Dieser Abschnitt sollte eine Liste der erwarteten Nebenwirkungen enthalten, z.B. in Form einer Tabelle, in der alle unerwünschten Ereignisse (adverse events) **mit Zusammenhang zum Prüfpräparat** (somit Nebenwirkungen) nach Art, Schweregrad und Häufigkeit aufgeführt sind (siehe dazu CT1. Abschnitte 2.3. (32.) und 7.2.3.2. (51 to 53)).

Wird das Prüfpräparat in unterschiedlichen Indikationen untersucht, können getrennte Tabellen der erwarteten Nebenwirkungen nach Indikation sinnvoll sein, um Fehlinterpretationen zu vermeiden (z.B. zwischen onkologischen und immunologischen Erkrankungen).

Ist die RSI in der **SmPC** enthalten, wird die Liste der Nebenwirkungen aus Abschnitt 4.8 herangezogen. Es ist zu beachten, dass sicherheitsrelevante Information auch in anderen Abschnitten der SmPC enthalten ist. Für Details wird verwiesen auf EudraLex Volume 2:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Hat das Prüfpräparat eine Marktzulassung (marketing authorisation, MA) in mehreren Mitgliedsstaaten, hat der Sponsor die zur Gewährleistung der Patientensicherheit am besten geeignete SmPC als RSI auszuwählen und diese Wahl zu begründen (siehe CT3 Abschnitt 7.2.3.2. (54)).

Falls für ein Prüfpräparat mit Marktzulassung eine IB anstatt einer SmPC als RSI verwendet wird, müssen alle Unterschiede der gelisteten Nebenwirkungen zwischen IB und SmPC gekennzeichnet und begründet werden.

Für laufende Klinische Arzneimittelprüfungen:

Ist die RSI in der IB enthalten, allerdings noch nicht in einem eindeutig erkennbaren Abschnitt, wo alle unerwünschten Ereignisse **mit Zusammenhang zum Prüfpräparat** (Nebenwirkungen), z.B. in einer Tabelle, enthalten sind (siehe oben), soll dies vom Antragsteller **bei der nächsten (regulären) Aktualisierung der IB** umgesetzt werden.

Auch hier hat der Antragsteller im Begleitschreiben (Coverletter) anzuführen, wo sich die RSI nun befindet.

Änderungen an der RSI während der Klinischen Prüfung:

Im Rahmen eines **Änderungsantrages (substantial amendment)** für eine laufende Klinische Prüfung, z.B. eine substantielle IB Aktualisierung, hat der Antragsteller im Anschreiben anzugeben, ob sich auch die RSI ändert. Wo Änderungen der RSI beabsichtigt sind, sind diese eindeutig zu kennzeichnen (z.B. mit einer Tabelle von ursprünglichem und geändertem Text).

Jede Änderung der RSI ist *per se* ein substantielles Amendment und erfordert eine Begründung, unterstützt durch entsprechende Daten. Wird eine Aktualisierung der RSI notwendig, soll diese mit der Jahresfrist des Development Safety Update Reports (DSUR) abgestimmt werden. Ist das Datum der RSI Aktualisierung in dieser Weise abgestimmt, kann der DSUR teilweise als Begründung für die RSI Änderungen herangezogen werden. Falls die RSI vor dem Ende der Berichtsperiode des DSUR geändert werden soll, ist eine detaillierte Begründung notwendig.

V.1.3. 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.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

V.1.4. 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.

V.1.5. Meldeverfahren

Die Meldung soll an die EudraVigilance(EV)-Datenbank im E2B Format erfolgen. Voraussetzung für die elektronische Übermittlung ist ein Ansuchen um Befreiung von der Meldeverpflichtung betreffend schwerwiegende Nebenwirkungen gemäß § 41e AMG an das BASG (www.basg.gv.at → Formulare → Klinische Prüfung).

Die Übermittlung von SUSAR-Meldungen nach Erteilung der „Befreiung von der Meldeverpflichtung“ erfolgt direkt und nur 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 Meldung über die Eudravigilance-Datenbank wegen Ausfalls nicht möglich, sind bis zur Herstellung der Funktionalität SUSARs mittels des CIOMS I Formulars nach der in Abschnitt I.2 beschriebenen Form zu übermitteln.

V.2. Einreichung des jährlichen Sicherheitsberichtes

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 von Arzneimitteln

Der jährliche Sicherheitsbericht hat sich nach den Vorgaben für den Development Safety Update Report (DSUR) zu richten (siehe ICH guideline E2F „Note for guidance on development safety update reports“, Eudralex Volume 10, Chapter II).

Weitere Informationen (wie z.B. Beispiele von DSURs für akademische Sponsoren) finden sich auf der ICH Homepage (www.ich.org → Work Products → ICH guidelines → Efficacy guidelines → Clinical Safety → E2F Development Safety Update Report). Ein Q&A Dokument ist auf der Webseite der Heads of Medicines Agencies (HMA) verfügbar (<http://www.hma.eu/human.html> → Working Groups → Clinical Trials Facilitation Group).

Der DSUR und die notwendige Begleitdokumente (z.B. Anhänge oder Tabellen) müssen elektronisch nach der in Abschnitt I.2 beschriebenen Form übermittelt werden.

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

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

Es handelt sich nur dann um eine substantielle 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.

VI. Beendigung der Klinischen Prüfung

VI.1. Protokollgemäße Beendigung

Gemäß § 32 Abs.1 Z 5 AMG idgF (in Umsetzung von Artikel 10 (c) der Richtlinie 2001/20/EG) hat der Sponsor die Beendigung der klinischen Prüfung dem BASG und der EK innerhalb von 90 Tagen zu melden. Falls im Protokoll nicht anders definiert, ist das Ende die letzte Visite des letzten Patienten („last visit, last subject“).

Es sind das Ende der Klinischen Prüfung in Österreich („nationales Ende“) und das Ende der Klinischen Prüfung weltweit („globales Ende“) zu unterscheiden. Für die Meldung des nationalen und globalen Endes muss das europäische Meldeformular „Declaration of the End of Trial“ vorgelegt werden.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Mit der Meldung des nationalen Endes in Österreich und der Übermittlung des nächstfolgenden jährlichen Sicherheitsberichtes (DSUR) entfallen weitere Meldeverpflichtungen bis zur Meldung des globalen Endes.

VI.2. Vorzeitige Beendigung aus Sicherheitsgründen („early termination“)

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.

Diese Meldung erfolgt ebenfalls mittelst des Meldeformulars „Declaration of the End of Trial“. Hier sind die vorzeitige Beendigung aus Sicherheitsgründen („early termination“) von der vorzeitigen Beendigung aus anderen Gründen zu unterscheiden. Nur im Falle einer „early termination“ besteht die oben genannte Verpflichtung und ist Abschnitt D.3 des Meldeformulars zu befüllen. In D.3.1 ist dann das Datum der Entscheidung des Sponsors zur „early termination“ einzutragen.

D.3	Is it an early termination?⁴	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
D.3.1	If yes, give date (YYYY/MM/DD):		
D.3.2	Briefly describe in an annex (free text):		
D.3.2.1	The justification for early termination of the trial;		
D.3.2.2	Number of patients still receiving treatment at time of early termination in the MS concerned by the declaration and their proposed management;		
D.3.2.3	The consequences of early termination for the evaluation of the results and for overall risk benefit assessment of the investigational medicinal product.		

Ein vorzeitiges Ende aus anderen Gründen (z.B. raschere Rekrutierung oder strategische Entscheidung des Sponsors) wird nur über D.1 und D.2 gemeldet. Es gilt die übliche Frist von 90 Tagen.

Ankündigungen von Beendigungen, die vom Sponsor noch nicht entschieden sind, sind nicht notwendig.

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 („clinical trial summary report“).



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Seit 21. Juli 2014 ist der Sponsor verpflichtet, den Ergebnisbericht der Klinischen Prüfung in der EudraCT Datenbank für Klinische Prüfungen hochzuladen. Diese Verpflichtung entstammt der Richtlinie 2001/20/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel. Dieses Hochladen („posting“) erfüllt die Verpflichtung zur Einreichung des Abschlussberichtes der Klinischen Prüfung bei der Behörde und dient auch der Veröffentlichung im EU Clinical Trials Register. **Eine gesonderte Übermittlung an das BASG ist nicht notwendig.**

Für weitere Information zum Hochladen von Ergebnisberichten wird verwiesen auf

- die Hilfetexte der EudraCT Webseite (<https://eudract.ema.europa.eu/document.html>)
 - „Result related documentation“
 - „Training on EudraCT Results“
- die Leitlinien der Kommission in Eudralex Volume 10, Chapter V, und
- die FAQs der BASG Webseite

VIII. Kennzeichnung von Prüfpräparaten

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“.

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/>).

Spezielle Kennzeichnungsbestimmungen für Zellen und Gewebe werden in DIR/2006/86/EG Anhang II, Abschnitt E beschrieben (siehe Annex).

Zusätzlich gilt für genetisch veränderte Organismen § 62a des Gentechnikgesetzes: „GVO, die für Arbeiten mit GVO im geschlossenen System, für eine Freisetzung oder für wissenschaftliche Zwecke einschließlich klinischer Prüfung bereitgestellt werden, müssen auf einem Etikett oder in einem Begleitdokument als GVO gekennzeichnet sein.“



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

IX. Einfuhr von Prüfpräparaten

Gemäß § 6 Abs. 2 des Arzneiwareneinfuhrgesetzes (AWEG 2010) bedarf die Verbringung von Arzneiwaren innerhalb des europäischen Wirtschaftsraums (EWR) für klinische oder nichtklinische Prüfungen oder klinische Versuche keiner Meldung.

Sofern es sich um Arzneiwaren für klinische oder nichtklinische Prüfungen oder klinische Versuche handelt, die in der Schweiz zugelassen oder hergestellt worden sind und aus der Schweiz nach Österreich befördert werden, bedarf es ebenfalls keiner Meldung.

Beide Bestimmungen treffen auch für die Verbringung von Blutprodukten die als Arzneyspezialitäten in klinischen oder nichtklinischen Prüfungen eingesetzt werden (§ 14 Abs. 8 AWEG 2010) zu.

Unter der Voraussetzung, dass Arzneimittel, die außerhalb des EWR hergestellt wurden, von einer Qualified Person für die EU freigegeben wurden sind obige Bestimmungen ebenfalls anzuwenden.

IX.1. Prüfpräparate mit Suchtmittel- oder Psychotropengehalt

Unabhängig von den Bestimmungen des AWEG 2010 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 (<http://www.bmg.gv.at/>).

X. Kontakt

Für weitere Fragen stehen folgende E-Mail-Adressen zur Verfügung:

- Alle Fragen zur Klinischen Prüfung → clinicaltrials@basg.gv.at
- Compassionate Use → compassionate-use@basg.gv.at
- Nicht-interventionelle Studien → nis@basg.gv.at



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

XI. Referenzen

XI.1. Webseiten

BASG/AGES

www.ages.at

www.basg.gv.at

Bundesministerium für Gesundheit

www.bmasgk.gv.at

EudraCT-Webseite

<https://eudract.ema.europa.eu/>

Europäische Gesetzgebung und Leitlinien (EudraLex)

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

European Medicines Agency

www.ema.europa.eu

Ethikkommissionen in Österreich

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

International Conference on Harmonisation (ICH)

www.ich.org

XI.2. Gesetze und Leitlinien

- Arzneimittelgesetz - AMG; BGBl Nr. 185/1983 idgF
- Arzneimittelbetriebsordnung 2009 - AMBO 2009; BGBl. II Nr. 324/2008 idgF
- Kennzeichnungsverordnung 2008; BGBl. II Nr. 174/2008 idgF
- Arzneiwareneinfuhrgesetz 2010 - AWEF 2010; BGBl. I Nr. 79/2010 idgF
- Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über den Gebührentarif gemäß Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetzes idgF
<http://www.basg.gv.at/ueber-uns/tarife/>
- 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)



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT-3)
- Gewebesicherheitsgesetz - GSG; BGBl. I Nr. 49/2008 idgF
- Gentechnikgesetz - GTG; BGBl. Nr. 510/1994 idgF

XI.3. Leitlinien für ATMPs

XI.3.1. EudraLex

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/index_en.htm

- Volume 4 Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products
- Volume 4, Part IV "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products"
- Volume 10, Chapter 5 (GCP) „Detailed Guideline on Good Clinical Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products“

XI.3.2. European Medicines Agency

<http://www.ema.europa.eu/> → Human regulatory → Scientific guidelines → Multidisciplinary

- Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products, CHMP/SWP/28367/07
- Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010
- Human cell-based medicinal products, CHMP/410869/06
- Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products, EMEA/149995/2008
- Reflection paper on *in-vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee, EMA/CAT/CPWP/568181/2009
- Guideline on Xenogeneic Cell-Based Medicinal Products, EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009
- Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products, CHMP/GTWP/125459/06
- Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products, CHMP/GTWP/125491/06
- Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors, EMEA/273974/05
- Development and Manufacture of Lentiviral Vectors, CHMP/BWP/2458/03



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

- Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products CPMP/BWP/3088/99
- Note for Guidance on Virus Validation Studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, CPMP/BWP/268/95
- Please follow this link for ATMP specific EMA Guidelines
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000298.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd

XI.3.3. International Society for Stem Cell Research

Guideline for the Clinical Translation of Stem Cells

(<http://www.isscr.org/home/publications/ClinTransGuide>)



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

XII. Annexe

XII.1. 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:

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

XII.2. Definitionen für Klinische Prüfungen mit neuartigen Therapien

„Arzneimittel für neuartige Therapien“ sind Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika gemäß Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG, sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gemäß Artikel 2 Abs. 1 lit. b der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien.

Die folgenden Begriffsbestimmungen sind aus dem Amendment 2009/120/EG der Richtlinie 2001/83/EG und respektive Verordnung 1394/2007/EG zitiert. Detailliertere Erklärungen finden sich



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

weitere im "Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/600280/2010)"

Somatisches Zelltherapeutikum

Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substantiell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht denselbe(n) Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

- b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten nicht als substantielle Bearbeitung im Sinne von Buchstabe a dieser Definition.

Gentherapeutikum

Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
- b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.

Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt

„Tissue engineering“ ist ein Produkt,

- a) das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

b) dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird. Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Binde-substanzen.

Produkte, die ausschließlich nicht lebensfähige menschliche oder tierische Zellen und/oder Gewebe enthalten oder aus solchen bestehen und die keine lebensfähigen Zellen oder Gewebe enthalten und nicht hauptsächlich pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, fallen nicht unter diese Begriffsbestimmung.

XII.3. Zellbasierende Therapien (Somatische Zelltherapie, Tissue Engineering)

XII.3.1. Spender Testung

1.1 Die Testvorgaben für Produkte, die auf Zellen basieren entsprechen jenen für Blutprodukte und sind in Richtlinie 2006/17/EG beschrieben. Sie gelten unabhängig davon, ob die geplante Verabreichung autolog oder allogene ist.

Im Folgenden das Minimum der durchzuführenden Labortests (Auszug Richtlinie 2006/17/EG):

- HIV 1 and 2 Anti-HIV-1,2
- Hepatitis B HBsAg, Anti HBc
- Hepatitis C Anti-HCV-Ab
- Syphilis See 1.4 (below)

1.2. HTLV-I antibody testing must be performed for donors living in, or originating from, high-incidence areas or with sexual partners originating from those areas or where the donor's parents originate from those areas.

1.3. When anti-HBc is positive and HBsAg is negative, further investigations are necessary with a risk assessment to determine eligibility for clinical use.

1.4. A validated testing algorithm must be applied to exclude the presence of active infection with *Treponema pallidum*. A non-reactive test, specific or non-specific, can allow tissues and cells to be released. When a non-specific test is performed, a reactive result will not prevent procurement or



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

release if a specific Treponema confirmatory test is non-reactive. A donor whose specimen tests reactive on a Treponema-specific test will require a thorough risk assessment to determine eligibility for clinical use.

1.5. In certain circumstances, additional testing may be required depending on the donor's history and the characteristics of the tissue or cells donated (e.g. RhD, HLA, malaria, CMV, toxoplasma, EBV, *Trypanosoma cruzi*).

XII.3.2. Herstellungsanforderungen

Details zu den Herstellungsanforderungen von ATMPs sind in den "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" beschrieben.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

XII.3.3. Rückverfolgbarkeit - Traceability

Die Verordnung für Advanced Therapy Medicinal Products (Art. 15) definiert folgende Ebenen der Rückverfolgbarkeit/Traceability von Zellentnahme und Beschaffung (Richtlinie 2004/23/EG) zum Hersteller und Anwender (Spital oder Praxis). Dies garantiert die Wahrung der Anonymität. Durch die Gewebeentnahmeeinrichtung wird der Zusammenhang zwischen Spender und Spende verwaltet, beim Hersteller liegt die Verbindung zwischen Spende und Produkt und im Spital/in der Praxis wird wiederum der Zusammenhang zwischen Produkt und Empfänger verwaltet. Dieser Ansatz gilt auch für Prüfsubstanzen zur klinischen Prüfung.

Das System muss die volle Rückverfolgbarkeit vom Spender zum Empfänger durch anonymisierte Kodierung garantieren. Hersteller sollten ihr Kodierungssystem auf rationale Art entwickeln, aufbauend auf dem Kodierungssystem der Gewebeentnahmeeinrichtung. Barcodes und aufklebbare Klebeetiketten können in dieser Beziehung hilfreich für das Patientenmanagement sein.

Die Rückverfolgbarkeit betrifft weiters alle einschlägigen Daten über Produkte und Materialien, die mit den Zellen in Berührung kommen.



Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

XII.3.4. Endprodukt Freigabe

Testvorgaben zu Produkten die auf Zellen basieren ergeben sich aus den beiden Grundlagen der Spender- und der Endprodukt-Testung. Letztere hat als Ziel den Nachweis der Abwesenheit von Infektionsparametern.

Es besteht bei autologer Anwendung keine Notwendigkeit in den Endprodukt Tests neuerlich auf durch Blut übertragbare Infektionsparameter zu testen, jedoch muss garantiert sein, dass das Produkt frei von mikrobieller Verunreinigung ist, siehe EMA *Guideline for Human Cell Based Medicinal Products*. Die mikrobielle Reinheit muss garantiert sein, jedoch können die notwendigen Tests bei zeitlichen Beschränkungen durch das Produkt und/oder den Herstellungsprozess auch vor der Endprodukt-Freigabe durchgeführt werden.

Obwohl auf Zellen basierende Arzneimittel nicht in der ICH Q5A "Guideline on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived from Cell Lines in of human or animal origin" eingeschlossen sind, sollten die Grundlagen dieser Richtlinie in Betracht gezogen werden.

XII.3.5. Kennzeichnung für Prüfpräparate

Die Kennzeichnungsanforderungen von ATMP-Prüfpräparaten entsprechen den allgemeinen Vorgaben