



Leitfaden zur Abgrenzung klinische Studie – nichtinterventionelle Studie – sonstige Studie

I. Arzneimittel

Die zentralen Bestimmungen zu klinischen Arzneimittelstudien inklusive der einschlägigen Begriffsbestimmungen sind in der mit 31.1.2022 in Kraft getretenen Verordnung (EU) 536/2014 (CTR) vorgegeben und damit unmittelbar anwendbar.

1. Klinische Studie

Art. 2 Abs. 2 Z 1 CTR führt den Überbegriff der „**klinischen Studie**“ ein. Dabei handelt es sich um „jede *am Menschen durchgeführte* Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,
- b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
- c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen.“

2. Klinische Prüfung

Eine „**klinische Prüfung**“ ist „eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder
- c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen“ (Art 2 Abs. 2 Z 2 CTR).

Es reicht dabei aus, wenn die klinische Studie **eines dieser Kriterien** erfüllt.



Ebenso neu eingeführt wird durch die Verordnung die Unterkategorie der „**minimalinterventionellen klinischen Prüfung**“. Dabei handelt es sich gemäß Art. 2 Abs. 2 Z 3 CTR um „eine klinische Prüfung, die alle folgende Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate — außer Placebos — sind zugelassen;
- b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge
 - i) werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder
 - ii) stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und
- c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar.“

Minimalinterventionelle Studien fallen als klinische Prüfungen ebenso in den Anwendungsbereich der Verordnung (vgl. Art. 1 CTR), für sie gibt es aber Erleichterungen.

3. Nichtinterventionelle Studie

Art. 2 Abs. 2 Z 4 CTR definiert die „**nichtinterventionelle Studie**“ als „klinische Studie, die keine klinische Prüfung“ ist. Nichtinterventionelle Studien sind damit im Wesentlichen Untersuchungen, die am Menschen durchgeführt werden, um Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels zu generieren, ohne die Grenze zur klinischen Prüfung zu überschreiten, dh es darf keines der (alternativen) Merkmale des Art. 2 Z 2 lit a bis c CTR erfüllt sein. Der Prüfungsteilnehmer darf demgemäß nicht vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen sein, die nicht der normalen klinischen Praxis entspricht, die Entscheidung, das Prüfpräparat zu verschreiben, darf nicht zusammen mit der Entscheidung getroffen werden, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen und es dürfen keine diagnostischen Verfahren oder Überwachungsverfahren angewendet werden, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

Nichtinterventionelle Studien fallen nicht in den Anwendungsbereich der CTR (vgl. wieder Art. 1 CTR).

Das Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idF BGBl. I Nr. 8/2022, legt für nichtinterventionelle Studien datenschutzrechtliche Anforderungen fest (vgl. § 41 AMG). Zudem enthält es eine Verordnungsermächtigung zur näheren Regelung ihrer Durchführung, zur Schaffung einer Meldepflicht, zur Festlegung der zur Meldung Verpflichteten, des Umfangs der Meldepflicht, der Rechtsfolgen einer unterlassenen Meldung sowie zur Führung eines Registers.



Mit der Aufhebung der NIS-Verordnung mit BGBl. II Nr. XX/2022 bestehen derzeit keine entsprechenden zusätzlichen Verpflichtungen, da dies (derzeit) nicht (aus den in § 48a AMG genannten Gründen) für erforderlich erachtet wird. Im Übrigen gelten die allgemeinen Regeln des Zivil- und Strafrechts, des Datenschutzrechts sowie weitere forschungsbezogene Vorschriften (zB nach § 8c KAKuG, FOG oder § 30 UG). Das BASG ist dafür nicht zuständig.

Nichtinterventionelle Studien im Off-Label-Use

Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels im Rahmen der medizinischen Heilbehandlung außerhalb der Informationen in der Fachinformation. Eine rechtlich verbindliche Definition ist dem österreichischen Recht, insbesondere dem Arzneimittelgesetz, nicht zu entnehmen.

Off-Label-Use ist grundsätzlich nicht verboten, bedarf jedoch erhöhter Sorgfalts- und besonderer Aufklärungspflichten. Die Verantwortung dafür trägt aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen der behandelnde Arzt.

Auch Off-Label-Studien können nichtinterventionelle Studien sein, wenn sie alle der folgenden Voraussetzungen erfüllen:

- Der Prüfungsteilnehmer wird nicht vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis entspricht.
- Die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird nicht zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die Studie aufzunehmen.
- An den Prüfungsteilnehmern werden **keine** diagnostischen oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.
- Die Prüfpräparate müssen folgende Voraussetzungen erfüllen:
 - Die Prüfpräparate sind in Österreich zugelassen und werden nicht verändert.
 - Die Verwendung der Prüfpräparate stellt eine in Österreich evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Präparate untermauert ist. Diese evidenzbasierte Verwendung ist durch die (etwa nach Universitätsrecht oder KAKuG) zuständigen Ethikkommissionen zu prüfen.



4. Sonstige Studien

Folgende Studien sind keine „klinischen Studien“ gemäß Art. 2 Abs. 2 Z 1 CTR und damit von vornherein weder „klinische Prüfungen“ noch „nichtinterventionelle Studien“. Sie unterliegen damit nicht dem Arzneimittelrecht und das BASG ist dafür nicht zuständig.

Retrospektive Datenauswertungen

Retrospektive Datenauswertungen sind Studien, die ausschließlich an bereits aus anderem Anlass (insbesondere aus Anlass einer Heilbehandlung) erhobenen Daten durchgeführt werden. Da bei retrospektiven Datenerhebungen *keine* – für die „klinische Studie“ gemäß Art. 2 Abs. 2 Z 1 CTR erforderliche – *Untersuchung am Menschen* erfolgt, ist der Begriff der „klinischen Studie“ (und damit auch die Legaldefinition der „nichtinterventionellen Studie“) nicht erfüllt.

Für diese gelten die allgemeinen Vorschriften des Zivil- und Strafrechts, des ärztlichen Berufsrechts und insbesondere des Datenschutzrechts, des FOG sowie allenfalls des Universitäts- und Krankenanstaltenrechts (vgl. § 8c KAKuG, § 30 UG).

Von retrospektiven Datenauswertungen in diesem Sinn kann aber nur unter folgenden Voraussetzungen ausgegangen werden:

- Alle zur Erlangung der Daten durchgeführten Maßnahmen am Menschen müssen bereits **vollständig abgeschlossen** sein. Die in der Vergangenheit liegenden Maßnahmen können dabei diagnostisch oder therapeutisch gewesen sein. Die vorliegenden Daten können entweder reines Datenmaterial oder aber auch – zu anderen Zwecken – entnommenes Körpermaterial sein (zB Analyse von Restproben). Ebenso von der Ausnahme erfasst sind daher Studien an entnommenen Proben aus Biobanken. Zentrale Voraussetzung ist jedoch, dass die seinerzeitige **Entnahme der im Erhebungszeitpunkt geltenden Rechtslage**, insbesondere den Vorschriften des Datenschutzes, aber etwa auch des GSG sowie des allgemeinen Zivil- und Strafrechts, **entsprochen** hat.
- Die zur Auswertung vorgesehenen **Daten liegen bereits zur Gänze vor**. Sämtliche Maßnahmen zur Erhebung dieser Daten müssen vollständig abgeschlossen sein. Es kann sich daher nur um die Auswertung ausschließlich in der Vergangenheit liegender Maßnahmen handeln.
- Die Daten wurden nicht ursprünglich mit der Absicht gesammelt, sie zu einem späteren Zeitpunkt im Sinne einer klinischen Studie auszuwerten, denn dann würde es sich um eine Umgehung der strengen Schutzvorschriften für klinische Studien handeln. Ob eine solche Umgehung vorliegt, ist primär subjektiv (Absicht des Prüfungsverantwortlichen), aber auch objektiv anhand des Gesamtbildes der Studie zu beurteilen. Für eine Umgehung spricht insbesondere, wenn die Daten aus der retrospektiven Studie im Rahmen eines Zulassungsverfahrens eingereicht werden.



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

 **Bundesministerium**
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

Auswertungen von Patientenregistern

Patientenregister sind organisierte Systeme, die mit Hilfe von Beobachtungsmethoden einheitliche Daten über eine durch eine bestimmte Krankheit, ein bestimmtes Leiden oder eine bestimmte Exposition definierte Population erheben, die über einen längeren Zeitraum verfolgt wird. Patientenregister können eine wichtige Rolle bei der Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln oder Medizinprodukten spielen.

Die nachträgliche wissenschaftliche Auswertung von Patientenregistern, die zu anderen Zwecken legal erstellt wurden („secondary use of data“), ist eine retrospektive Datenauswertung und damit keine klinische Studie oder Prüfung am Menschen. Sie unterliegt nicht der Zuständigkeit des BASG (siehe "retrospektive Datenauswertungen"). Auch hier gilt, dass es im Register keine Daten geben darf, die aus Maßnahmen stammen, die zum Zeitpunkt der Durchführung nicht der gültigen Rechtslage entsprochen haben.

Wissenschaftliche (= exploratorische) Register werden eigens zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung eingerichtet oder befüllt. Die Einrichtung oder das Befüllen solcher Register ist als klinische Studie oder NIS zu sehen. Die zuständigen Ethikkommissionen haben zu prüfen, ob eine NIS oder eventuell eine klinische Prüfung vorliegt.

Verknüpfung von retrospektiven Datenauswertungen oder NIS mit Biobanken

Als Biobank bezeichnet man eine Sammlung von Stoffen, wie Körperflüssigkeiten oder Gewebeproben, mit assoziierten, in Datenbanken verwalteten Daten. Diese Daten werden in Probengewinnungsdaten (Name, Geschlecht, Alter) und Analysedaten unterschieden. In Biobanken werden große Mengen von biologischem Material wie beispielsweise DNA-, Blut- oder Gewebeproben zusammen mit Hintergrundinformationen (z. B. Krankengeschichte oder Lebensumstände bzw. Artidentifizierung, Sammelort etc.) der Spender bzw. Organismen gespeichert.

Die Verknüpfung einer bestehenden Biobank mit einer retrospektiven Datenauswertung oder NIS ist zulässig, sofern auch die Biobank der gültigen Rechtslage entspricht (siehe ÖVE/ÖNORM EN ISO 20387 Biotechnologie - Biobanking - Allgemeine Anforderungen an Biobanking [ISO 20387:2018], ZTR 2020, 208).



II. Medizinprodukte

Einige Bestimmungen zu klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten sind in der Verordnung (EU) 745/2017 (MDR) vorgegeben und damit wie bei den Arzneimitteln unmittelbar anwendbar. Ergänzend enthält § 4 Medizinproduktegesetz 2021, BGBl. I Nr. 122/2021, Begriffsbestimmungen, die für das nationale Recht relevant sind.

1. Klinische Prüfung

Eine „klinische Prüfung“ eines Medizinprodukts bezeichnet eine „systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer einbezogen sind und die zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts durchgeführt wird“ (Art. 2 Z 45 MDR).

2. Nichtinterventionelle Studie

„Nichtinterventionelle Studie“ ist die systematische Untersuchung eines Medizinprodukts, das bereits die CE-Kennzeichnung trägt, im Rahmen seiner Zweckbestimmung, wenn diese keine oder keine invasiven oder belastenden zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht (§ 4 Z 8 Medizinproduktegesetz).

Die MDR sieht keine Regelungen für nichtinterventionelle Studien vor. Das nationale Recht enthält – wie im AMG – Anforderungen an den Datenschutz (§ 27 Medizinproduktegesetz) und sieht eine dem AMG entsprechende Verordnungsermächtigung vor (§ 35 Abs. 1 Medizinproduktegesetz). Aus denselben Erwägungen wie bei Arzneimitteln wird eine entsprechende Verordnung derzeit nicht als erforderlich erachtet (siehe zu den einzuhaltenden allgemeinen Bestimmungen, insbesondere des Forschungsrechts, oben). Das BASG ist dafür nicht zuständig.

Nichtinterventionelle Studien im Off-Label-Use

Die Möglichkeit nichtinterventioneller Studien im Off-Label-Use besteht bei Medizinprodukten nicht, da die Verwendung gemäß § 4 Z 8 Medizinproduktegesetz im Rahmen der Zweckbestimmung erfolgen muss. Die Anwendung eines Medizinproduktes außerhalb der Zweckbestimmung ist eine **klinische Prüfung** gemäß Art. 74 Abs. 2 MDR.



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

 **Bundesministerium**
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

3. Sonstige Studien

Retrospektive Datenauswertungen

Retrospektive Datenauswertungen sind keine klinischen Prüfungen gemäß Art. 2 Z 45 MDR und keine nichtinterventionellen Studien. Es gilt dasselbe wie für retrospektive Datenauswertungen von (zu anderen als zu Studienzwecken durchgeführten) Arzneimittelanwendungen. Das BASG ist dafür nicht zuständig.

Auswertungen von Patientenregistern

Für Auswertungen von Patientenregistern gilt dasselbe wie für Arzneimittel. Diese sind – bei Vorliegen der entsprechenden Voraussetzungen – zu behandeln wie sonstige retrospektive Datenauswertungen. Das BASG ist dafür nicht zuständig.

Verknüpfung von retrospektiven Datenauswertungen oder NIS mit Biobanken

Es gilt dasselbe wie für Arzneimittel. Das BASG ist dafür nicht zuständig.