

Standardarbeitsanweisung (SOP) zur (Nicht)Einstufung von Studienvorhaben als klinische Prüfung nach AMG

Die folgende SOP basiert auf dem EU-Guidance Dokument vom März 2010 mit seinem „Decision Tree“ (siehe Anhang) sowie auf dem Gutachten von Prof. Taupitz (März 2012). Eine Abgrenzung von klinischen Arzneimittelprüfungen erfolgt zum einen gegenüber nichtinterventionellen Prüfungen (NIS/AWB), zum anderen gegenüber Humanexperimenten. Am Anfang steht jeweils die Frage:

Wird in der Studie überhaupt ein Arzneimittel eingesetzt?

Es ist zu prüfen, inwieweit die Definition Arzneimittel nach § 2 AMG (siehe Anhang) zutrifft (entsprechend Spalten A und B des Entscheidungsbaumes). Wird ein Arzneimittel eingesetzt, ist als nächster Schritt zu klären, welches **Ziel** das Studienvorhaben verfolgt (entsprechend Spalten C und D des Entscheidungsbaumes).

Abgrenzung I: klinische Prüfung AMG oder Humanexperiment

Die zentrale Frage lautet: **Wird das Arzneimittel eingesetzt, um etwas über seine Unbedenklichkeit und Wirksamkeit¹ zu erfahren**, und werden zu diesem Zweck klinische oder pharmakologische Wirkungen des Arzneimittels erforscht, Nebenwirkungen festgestellt oder die Resorption, die Verteilung, der Stoffwechsel sowie die Ausscheidung untersucht?

Wird diese Frage bejaht, dann handelt es sich um eine klinische Arzneimittelprüfung nach § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG, es sei denn, § 4 Abs. 23 Satz 2 und 3 sind zutreffend (s.u. Abgrenzung II).

Liegt ein Humanexperiment vor, muss die Frage verneint werden können.

HINWEIS: Es ist darauf zu achten, dass die von den Antragstellern behauptete Zielrichtung des Forschungsvorhabens nicht zu einer Umgehung der AMG-Vorschriften führt. Entscheidend sollte daher der *erwartbare Erkenntnisgewinn* hinsichtlich des eingesetzten Arzneimittels sein.

¹ Nach dem Arzneimittelrecht-Kommentar von Kloesel/Cyran bezeichnet der Begriff der Wirksamkeit die positiven Wirkungen eines Arzneimittels im Hinblick auf ein bestimmtes therapeutisches Ziel.

Es dürfte umso unwahrscheinlicher sein, dass Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels erforscht werden, je mehr der folgenden sechs Aussagen auf das Forschungsvorhaben zutreffen:

- das eingesetzte Arzneimittel dient dazu, eine bestimmte Funktion am oder im menschlichen Körper zu aktivieren oder zu hemmen (Mittel zum Zweck)
- das Arzneimittel wird außerhalb seiner therapeutischen Indikation eingesetzt
- das Arzneimittel wird in einer Menge verabreicht, die unter der empfohlenen Mindestmenge liegt
- das Arzneimittel wird einmalig verabreicht
- das Arzneimittel wird von Gesunden eingenommen
- es werden Effektparameter erfasst, die keinen Krankheitsbezug haben bzw. kein Therapieziel abbilden.

Abgrenzung II: klinische Prüfung AMG oder AWB/NIS

Im Zentrum steht die Beantwortung der Frage, ob § 4 Abs. 23 Satz 2 und 3 AMG zutreffen.

Nichtinterventionelle Studien (NIS/AWB) im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG sind Untersuchungen, in deren Rahmen „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern **ausschließlich der ärztlichen Praxis**; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“

Auf eine NIS/AWB müssen alle der folgenden Aussagen zutreffen:

- die Behandlung folgt keinem festgelegten Prüfplan, sondern der medizinischen Notwendigkeit
- Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der primären Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt
- der Studienplan macht keine Vorschriften zur Verabreichung des Arzneimittels, sondern legt ausschließlich Durchführung der Beobachtung und die Methoden der Aus/Bewertung fest
- die Behandlung von Patienten einschließlich der Diagnose und Überwachung geht nicht über die übliche ärztliche Praxis hinaus.

§ 2 AMG Arzneimittelbegriff

(1) Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.

(2) Als Arzneimittel gelten

1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden,
 - 1a. tierärztliche Instrumente, soweit sie zur einmaligen Anwendung bestimmt sind und aus der Kennzeichnung hervorgeht, dass sie einem Verfahren zur Verminderung der Keimzahl unterzogen worden sind,
 2. Gegenstände, die, ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1a zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 bezeichneten Zwecken in den tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ausgenommen tierärztliche Instrumente,
 3. Verbandstoffe und chirurgische Nahtmaterialien, soweit sie zur Anwendung am oder im tierischen Körper bestimmt sind und nicht Gegenstände der Nummer 1, 1a oder 2 sind,
 4. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im tierischen Körper angewendet zu werden, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des tierischen Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern bei Tieren zu dienen.

(3) Arzneimittel sind nicht

1. Lebensmittel im Sinne des § 2 Abs. 2 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches,
2. kosmetische Mittel im Sinne des § 2 Abs. 5 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches,
3. Tabakerzeugnisse im Sinne des § 3 des Vorläufigen Tabakgesetzes,
4. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die ausschließlich dazu bestimmt sind, äußerlich am Tier zur Reinigung oder Pflege oder zur Beeinflussung des Aussehens oder des Körpergeruchs angewendet zu werden, soweit ihnen keine Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zugesetzt sind, die vom Verkehr außerhalb der Apotheke ausgeschlossen sind,
5. Biozid-Produkte nach § 3b des Chemikaliengesetzes,
6. Futtermittel im Sinne des § 3 Nr. 11 bis 15 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches,
7. Medizinprodukte und Zubehör für Medizinprodukte im Sinne des § 3 des Medizinproduktegesetzes, es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 2,
8. Organe im Sinne des § 1a Nr. 1 des Transplantationsgesetzes, wenn sie zur Übertragung auf menschliche Empfänger bestimmt sind.

(3a) Arzneimittel sind auch Erzeugnisse, die Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen sind oder enthalten, die unter Berücksichtigung aller Eigenschaften des Erzeugnisses unter eine Begriffsbestimmung des Absatzes 1 fallen und zugleich unter die Begriffsbestimmung eines Erzeugnisses nach Absatz 3 fallen können.

(4) Solange ein Mittel nach diesem Gesetz als Arzneimittel zugelassen oder registriert oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung oder Registrierung freigestellt ist, gilt es als Arzneimittel. Hat die zuständige Bundesoberbehörde die Zulassung oder Registrierung eines Mittels mit der Begründung abgelehnt, dass es sich um kein Arzneimittel handelt, so gilt es nicht als Arzneimittel.

§ 4 AMG Sonstige Begriffsbestimmungen

(23) Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.

The Rules governing Medicinal Products in the European Union, Volume 10 – Guidance Documents applying to Clinical Trials, Questions and Answers Version 5 (March 2010)

ANNEX: DECISION TREE TO ESTABLISH A WHETHER A TRIAL IS A “CLINICAL TRIAL”

This algorithm and its endnotes will help you answer that question. Please start in column A and follow the instructions. Additional information is provided in the notes at the end of the table. If you have doubts about the answer to any of the questions contact the clinical trials unit of your competent authority.

A	B	C	D	E
A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL?
Is it a medicinal product (MP)? ¹	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?
If you answer no to <u>all</u> the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP. If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column B.	If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP. If you answer no to this question below go to column C.	If you answer no to <u>all</u> the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC. If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column D.	If you answer no to <u>all</u> the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC. If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column E.	If you answer yes to <u>all</u> these questions the activity is a non-interventional trial which is outside the scope of Directive 2001/20/EC. If your answers in columns A,B,C & D brought you to column E and you answer no to <u>any</u> of these questions the activity is a clinical trial within the scope of the Directive.

¹ Cf. Article 1(2) of Directive 2001/83/EC, as amended.

² Substance is any matter irrespective of origin e.g. human, animal, vegetable or chemical that is being administered to a human being.

<p>A.1. Is it a substanceⁱ or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings ?</p> <p>A.2. Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose?</p> <p>A.3. Is it an active substance in a pharmaceutical form?</p>	<p>B.1. Are you <u>only</u> administering any of the following substances?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Human whole bloodⁱⁱ; • Human blood cells; • Human plasma; • A food product^{iv} (including dietary supplements) not presented as a medicine; • A cosmetic product^v • A medical device 	<p>C.1. To discover or verify/compare its clinical effects?</p> <p>C.2. To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?</p> <p>C.3. To identify or verify/compare its adverse reactions?</p> <p>C.4. To study or verify/compare its pharmacokinetics, e.g., absorption, distribution, metabolism or excretion?</p>	<p>D.1. To ascertain or verify/compare the efficacy^{vi} of the medicine?</p> <p>D.2. To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?</p>	<p>E.1. Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the Member State concerned?</p> <p>E.2. Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation?</p> <p>E.3. Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol^{vii}?</p> <p>E.4. Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study?</p> <p>E.5. Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice?</p> <p>E.6. Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?</p>
--	---	--	--	--

¹⁸ This does not include derivatives of human whole blood, human blood cells and human plasma that involve a manufacturing process.

¹⁹ Any ingested product which is not a medicine is regarded as a food. A food is unlikely to be classified as a medicine unless it contains one or more ingredients generally regarded as medicinal and indicative of a medicinal purpose.

²⁰ The Cosmetic Directive 76/768/EC, as amended harmonises the requirements for cosmetics in the European Community. A "cosmetic product" means any substance or preparation intended for placing in contact with the various external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and mucous membranes of the oral cavity with the view exclusively or principally to cleaning them, perfuming them or protecting them in order to keep them in good condition, change their appearance or correct body odours.

²¹ Efficacy is the concept of demonstrating scientifically whether and to what extent a medicine is capable of diagnosing, preventing or treating a disease and derives from EU pharmaceutical legislation.

²² Assignment of patients to a treatment group by randomisation planned by a clinical trial protocol cannot be considered as current practice.