

Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit

- in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
dem Paul-Ehrlich-Institut und

dem Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information -

Vom 3. August 2011

Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen **nach § 42b des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

(Erläuterungen zu den gesetzlichen Anforderungen)

Einführung:

Bisher erhielt allein die zuständige Bundesoberbehörde eine Zusammenfassung des Ergebnisberichts über die klinische Prüfung vom jeweiligen Sponsor (§ 13 Absatz 9 GCP-Verordnung) oder die Ergebnisse der klinischen Prüfungen im Rahmen von Anträgen auf Zulassung vom künftigen pharmazeutischen Unternehmer (§ 22 Absatz 2 AMG).

Mit Artikel 7 des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG)¹ wurde die Pflicht *zur Veröffentlichung* solcher Ergebnisse klinischer Prüfungen eingeführt. Der neu geschaffene § 42b AMG ist am 1. Januar 2011 in Kraft getreten und sieht vor, dass pharmazeutische Unternehmer und Sponsoren den zuständigen Bundesoberbehörden Berichte über die Ergebnisse klinischer Prüfungen zum Zweck der Veröffentlichung in einer Datenbank zur Verfügung stellen. § 42b AMG dient dem öffentlichen Interesse, insbesondere dem Interesse von Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten, nähere Einzelheiten über die Eigenschaften von Arzneimitteln wie ihren Nutzen oder ihre Risiken zu erfahren. Zudem soll die Veröffentlichungspflicht den notwendigen wissenschaftlichen Diskurs über Studienergebnisse fördern. Die Verbesserung des Zugangs der Öffentlichkeit zu Ergebnissen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln wird auch auf europäischer Ebene im Rahmen der EudraPharm-Datenbank vorgesehen.

Mit den nachfolgenden Ausführungen sollen Fragen, die den Behörden häufig gestellt werden, aufgegriffen sowie Erläuterungen zum besseren Verständnis und zur einheitlichen Umsetzung

¹ Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz– AMNOG) vom 22. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2262, 2273)

der neuen gesetzlichen Regelungen gegeben werden. Die Ausführungen werden ergänzt, sobald oder soweit dies erforderlich erscheint.

Inhalt:

1.	Wer ist gesetzlich verpflichtet, Ergebnisberichte über klinische Prüfungen zu erstellen und der Bundesoberbehörde zur Veröffentlichung in einer Datenbank nach § 67a Absatz 2 AMG zur Verfügung zu stellen?	3
2.	Wann / bis wann sind die Ergebnisberichte über klinische Prüfungen vorzulegen?	3
3.	Welche Ergebnisberichte über klinische Prüfungen werden von der Veröffentlichungspflicht erfasst?	4
4.	Werden von § 42b Absatz 1 AMG auch Bioäquivalenzstudien im Zusammenhang mit der Zulassung generischer Arzneimittel erfasst?	5
5.	Ist der § 42b AMG auf andere Arzneimittel als generische Arzneimittel anzuwenden, für die keine konfirmatorischen klinischen Prüfungen vorgelegt werden (z.B. Homöopathika oder Parallelimporte)?	5
6.	Hängt die Veröffentlichungspflicht davon ab, ob die klinischen Prüfungen zu Änderungen der Zulassung / zentralen Genehmigung für das Inverkehrbringen führen?	5
7.	Welche Anforderungen gelten für die Vorlage des Ergebnisberichts über eine klinische Prüfung?	6
8.	Wie erfolgt die Veröffentlichung der Ergebnisberichte über klinische Prüfungen?	6

1. Wer ist gesetzlich verpflichtet, Ergebnisberichte über klinische Prüfungen zu erstellen und der Bundesoberbehörde zur Veröffentlichung in einer Datenbank nach § 67a Absatz 2 AMG zur Verfügung zu stellen?

§ 42b Absatz 1 AMG richtet sich an den **pharmazeutischen Unternehmer** mit Sitz in Deutschland, in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, sofern er im Geltungsbereich des AMG ein nach § 21 AMG zugelassenes / nach Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 im zentralen Verfahren für das Inverkehrbringen genehmigtes Arzneimittel zur Anwendung am Menschen in den Verkehr bringt. Die Verpflichtung besteht unabhängig davon, ob sich ein oder mehrere der genutzten Prüfzentren in Deutschland befunden haben, d.h., auch dann, wenn die klinische Prüfung komplett im Ausland durchgeführt wurde.

§ 42b Absatz 2 AMG richtet sich an den **Sponsor im Sinne von § 4 Absatz 24 AMG** (oder seinen Vertreter) mit Sitz in Deutschland, in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, sofern sich mindestens eines der genutzten Prüfzentren in Deutschland befunden hat.

(Klinische Prüfungen, die ausschließlich in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt wurden, werden nicht über die Datenbank nach § 67a AMG, sondern über die EudraCT Datenbank öffentlich zugänglich gemacht; dies gilt auch für klinische Prüfungen, die an Kindern nach der Verordnung (EG) 1901/2006² in Ländern durchgeführt wurden, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind.)

2. Wann / bis wann sind die Ergebnisberichte über klinische Prüfungen vorzulegen?

Die Ergebnisberichte über klinische Prüfungen müssen nach § 42b Absatz 1 AMG vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb von 6 Monaten nach Erteilung der Zulassung vorgelegt werden (dies ist auch auf nachträgliche Änderungen der Zulassung zu übertragen). Zur Beschleunigung des Verfahrens sollte der Ergebnisbericht über die klinische Prüfung vorzugsweise bei der zuständigen Bundesoberbehörde bereits mit dem Antrag auf Zulassung nach § 21 AMG eingereicht werden. Bei einer Änderung der Zulassung sind dann Berichte nach § 42b Absatz 1 AMG einzusenden, wenn die beantragten Änderungen auf konfirmatorischen klinischen Prüfungen basieren.

² VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.12.2006 S. 1)

Sofern eine klinische Prüfung mit einem bereits zugelassenen oder für das Inverkehrbringen genehmigten Arzneimittel durchgeführt wird, muss der Sponsor den Ergebnisbericht über die klinische Prüfung nach § 42b Absatz 2 AMG innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung vorlegen.

Sofern für eine klinische Prüfung Anzeigepflichten nach § 42b Absatz 1 *und* 2 AMG bestehen, sind diese Berichte getrennt unter Wahrung der jeweiligen Fristen vorzulegen, da sich die Verpflichtung an unterschiedliche Adressaten richtet. Sofern ein nach § 42b Absatz 1 oder 2 AMG erforderlicher Bericht bereits in der Datenbank nach § 67a AMG veröffentlicht ist, sollte darauf Bezug genommen werden. Nähere Einzelheiten zur Bezugnahme und zu dem zu verwendenden Format werden in einer gesonderten Bekanntmachung festgelegt.

Für Arzneimittel, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des AMNOG (1. Januar 2011) bereits zugelassen / für das Inverkehrbringen genehmigt waren, gilt die Übergangsvorschrift des § 145 AMG. Danach müssen die Ergebnisberichte über klinische Prüfungen vom pharmazeutischen Unternehmer nach § 42b Absatz 1 AMG oder vom Sponsor nach § 42b Absatz 2 AMG erstmals innerhalb von 18 Monaten nach Inkrafttreten der Regelung zu § 42b AMG veröffentlicht werden (d. h., bis spätestens 1. Juli 2012).

Die Regelung gilt rückwirkend für alle klinischen Prüfungen, die den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis der EU entsprechen mussten, die in der Richtlinie 2001/20/EG enthalten sind und 2004 in den §§ 40 bis 42 AMG³ und der GCP-Verordnung in nationales Recht umgesetzt wurden.

3. Welche Ergebnisberichte über klinische Prüfungen werden von der Veröffentlichungspflicht erfasst?

Nach § 42b Absatz 1 AMG sind die Ergebnisberichte über *confirmatorische klinische Prüfungen* zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. hierzu auch die Amtliche Begründung). Das sind solche klinischen Prüfungen, in der die für die arzneimittelrechtliche Zulassung entscheidenden Daten zum Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis erhoben wurden (i. d. R. Phase III und, sofern die Zulassung vor Abschluss der Phase III erteilt wird, Phase II).

³ Artikel 1 des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031)

Nach § 42b Absatz 2 AMG sind das Ergebnisberichte über alle klinischen Prüfungen, die mit zugelassenen / im zentralen Verfahren für das Inverkehrbringen genehmigten Arzneimitteln durchgeführt werden, unabhängig davon, ob der Sponsor gleichzeitig pharmazeutischer Unternehmer ist oder nicht (vgl. hierzu auch Antwort 6).

4. Werden von § 42b Absatz 1 AMG auch Bioäquivalenzstudien im Zusammenhang mit der Zulassung generischer Arzneimittel erfasst?

Bioäquivalenzstudien sind zwar "mittelbar konfirmatorisch" für die Zulassung eines generischen Arzneimittels, aber sie sind für die Öffentlichkeit und die Wissenschaft ohne besondere Aussagekraft, weil es bei ihnen allein um die Bestätigung der pharmakokinetischen Vergleichbarkeit geht.

Von Interesse für die Öffentlichkeit sind aber die konfirmatorischen Daten des Originatorpräparats, die der Zulassung eines generischen Arzneimittels zu Grunde liegen. Daher soll für das betroffene generische Arzneimittel ergänzend zu der Angabe, dass für dieses Arzneimittel keine konfirmatorischen klinischen Prüfungen i. S. d. § 42b AMG vorliegen, eine Verknüpfung zum Originatorpräparat und dessen Berichten nach § 42b AMG erfolgen. Zur Herstellung dieser Verknüpfung soll der Inhaber der Zulassung eines generischen Arzneimittels die Bezeichnung des Originatorpräparats und dessen Zulassungsnummer sowie für dessen konfirmatorische klinische Prüfungen die EudraCT-Nummer angeben.

Im Übrigen wird auf die Antworten 1 und 3 verwiesen.

5. Ist der § 42b AMG auf andere Arzneimittel als generische Arzneimittel anzuwenden, für die keine konfirmatorischen klinischen Prüfungen vorgelegt werden (z.B. Homöopathika oder Parallelimporte)?

§ 42b AMG findet in den Fällen keine Anwendung, in denen kraft Gesetzes im Rahmen der Zulassung keine Ergebnisse der klinischen Prüfungen vorgelegt werden müssen.

Zu Bioäquivalenzstudien bei generischen Arzneimitteln siehe Antwort 4.

6. Hängt die Veröffentlichungspflicht davon ab, ob die klinischen Prüfungen zu Änderungen der Zulassung / zentralen Genehmigung für das Inverkehrbringen führen?

Nach § 42b Absatz 1 AMG sind die Ergebnisberichte aller klinischen Prüfungen zu veröffentlichen, die konfirmatorisch für die Erstzulassung oder eine Änderung der Zulassung sind. Davon umfasst sind somit auch solche klinischen Prüfungen, die im Zusammenhang mit einer Änderungsanzeige nach § 29 AMG vorgelegt werden.

§ 42b Absatz 2 AMG enthält, anders als Absatz 1, keine Beschränkung auf konfirmatorische klinische Prüfungen. Daher sind von Absatz 2 alle klinischen Prüfungen umfasst, unabhängig davon, ob sie in der Zulassung einen Niederschlag gefunden haben oder nicht. Häufig sind das klinische Prüfungen der Phase IV oder IIIb (vgl. hierzu auch Antwort 3).

7. Welche Anforderungen gelten für die Vorlage des Ergebnisberichts über eine klinische Prüfung?

Die Erstellung des Ergebnisberichts über eine klinische Prüfung ist gemäß der ICH E 3 Leitlinie⁴ vorzunehmen, die ein Beispiel für eine Synopse enthält (s. Anlage). Der Ergebnisbericht soll daher gemäß dem Format der Anlage vorgelegt werden.

Die Angaben müssen die Anforderungen des § 42b Absatz 3 AMG erfüllen und können in deutscher oder in englischer Sprache gemacht werden. Der Ergebnisbericht ist gemäß den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis abzufassen und muss alle Ergebnisse der klinischen Prüfung enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind. Aussagen zu nachträglichen wesentlichen Prüfplanänderungen sowie Unterbrechungen und Abbrüchen der klinischen Prüfung müssen ebenfalls gemacht werden. Der Ergebnisbericht über die klinische Prüfung muss den Namen und die Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers (im Falle des § 42b Absatz 1 AMG) oder des Sponsors (im Falle des § 42b Absatz 2 AMG) enthalten und soll auch die Prüfarzte nennen. Der jeweilige Verfasser des Berichts hat sicher zu stellen, dass darüber hinaus keine personen-/ patientenbezogenen Daten oder Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten sind.

Der Ergebnisbericht über die klinische Prüfung ist der zuständigen Bundesoberbehörde in elektronischer Form zuzuleiten. Einzelheiten zu dem zu verwendenden Format werden in einer gesonderten Bekanntmachung festgelegt.

Dem Ergebnisbericht über die klinische Prüfung ist eine schriftliche Versicherung des pharmazeutischen Unternehmers / des Sponsors beizufügen, dass die Daten in dem Ergebnisbericht ordnungsgemäß erhoben wurden und richtig sind. Aussagen, die ggf. als Werbung verstanden werden könnten, sind nicht akzeptabel und haben zu unterbleiben.

8. Wie erfolgt die Veröffentlichung der Ergebnisberichte über klinische Prüfungen?

Die zuständige Bundesoberbehörde prüft die Angaben in der Synopse (und beigefügte Daten / Dokumente), im Zweifelsfall werden zusätzliche Informationen angefordert und geprüft.

⁴ ICH E 3 "Structure and Content of Clinical Study Reports, Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports", CPMP/ICH/137/95,

Die Ergebnisberichte über klinische Prüfungen werden mit einem Hinweis versehen, dass dies die Daten des pharmazeutischen Unternehmers oder des Sponsors sind. Sie werden beim Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlicht, Querverweise darauf finden sich auf der jeweiligen Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI).

Bonn, den 3. August 2011

114-40000-01§42b

Bundesministerium für Gesundheit
Im Auftrag

Dr. Dagmar Krüger

Anlage

Mindestangaben für den Ergebnisbericht über eine klinische Prüfung
nach der ICH E 3 Leitlinie⁵

- 1) Name of Sponsor/Company
- 2) Name of Finished Product
- 3) Name of Active Substance
- 4) Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)
Anmerkung: Diese Angabe ist nur bei Einreichung in Zusammenhang mit einem Zulassungsdossier erforderlich
- 5) Title of Study
Anmerkung: Es muss klar hervorgehen, dass die letzte Protokollversion einschließlich aller Amendments gemeint ist, die Amendments sind anzugeben und zu identifizieren
- 6) Investigators
- 7) Study centre(s)
- 8) Publication (reference)
- 9) Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed
Anmerkung: Hier sollen auch Studienunterbrechungen und vorzeitige Studienbeendigungen/Studienabbrüche unter Angabe der Gründe aufgeführt werden
- 10) Phase of development
- 11) Objectives
- 12) Methodology
- 13) Number of patients (planned and analysed)
- 14) Diagnosis and main criteria for inclusion
- 15) Test product, dose and mode of administration, batch number
- 16) Duration of treatment
- 17) Reference therapy, dose and mode of administration, batch number
- 18) Criteria for evaluation: Efficacy, Safety
- 19) Statistical methods
- 20) Summary – Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion
- 21) Date of report.

⁵ ICH E 3 "Structure and Content of Clinical Study Reports, Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports", CPMP/ICH/137/95