

Stellungnahme des IQWiG zum

Entwurf für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (16. AMG-Novelle)

Stand 6. Juni 2012

Mit dem AMNOG wurde das Arzneimittelgesetz (AMG) um § 42 b ergänzt und damit die Pflicht der Arzneimittelhersteller zur Veröffentlichung der Ergebnisse bestimmter klinischer Studien neu geregelt. Aus Sicht des Instituts war diese Gesetzesnovelle sicherlich ein Schritt in die richtige Richtung, der dazu beitragen kann, die selektive Publikation von Studien zu vermindern und die Datentransparenz zu erhöhen. Allerdings greift § 42 b - aus verschiedenen, unten zu erläuternden Gründen - zu kurz. Wir sehen weiterhin die Gefahr, dass für die Bewertung von Nutzen und Schaden nicht alle verfügbaren und notwendigen Daten zur Verfügung stehen und Patientinnen und Patienten deshalb nicht die bestmögliche Versorgung bekommen werden.

Der jetzt vorgelegte Entwurf für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (16. AMG-Novelle) sieht auch Änderungen in §42 b vor (siehe Punkt 38, S. 21). Die aus Sicht des Instituts kritischen Aspekte werden darin jedoch nicht adressiert. Folgende Änderungen sollten mit der 16. AMG-Novelle in § 42b verankert werden:

1. § 42b Absatz 1 und Absatz 2 (in der derzeit gültigen Fassung) legt die Veröffentlichungspflicht für alle Ergebnisse klinischer Prüfungen für solche Arzneimittel fest, die zugelassen sind bzw. vom pharmazeutischen Unternehmer in Verkehr gebracht werden.

Durch die Beschränkung der Pflicht zur Veröffentlichung von Studienergebnissen auf zugelassene Arzneimittel entsteht eine Wissenslücke. Auch Studien mit Arzneimitteln, für die eine Zulassung abgelehnt wurde, sollten verfügbar sein. Es besteht ein öffentliches Interesse, auf Basis der Ergebnisse dieser Studien Rückschlüsse auf zugelassene Arzneimittel (z.B. der gleichen Wirkstoffklasse) zu ziehen, mit denen Patientinnen und Patienten behandelt werden. Darüber hinaus können durch die öffentliche Verfügbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Arzneimitteln, die nicht zugelassen wurden, erneute Prüfungen ähnlicher Fragestellung im Interesse von Patientinnen und Patienten, die an solchen Studien teilnehmen würden, vermieden werden. Eine Veröffentlichungspflicht für diese Studien würde außerdem Ressourcen für klinische Prüfungen mit sinnvolleren Fragestellungen freistellen.

2. § 42b Absatz 1 und Absatz 2 (in der derzeit gültigen Fassung) sowie die inzwischen im Bundesgesetzblatt publizierte Bekanntmachung des BMG vom 3. August 2011 (Bundesanzeiger Nr. 127 vom 24.08.2011, S. 2975) beschreiben, dass von der Regelung nicht nur neu zugelassene, sondern auch bereits auf dem Markt befindliche Medikamente erfasst sind. Sie gilt rückwirkend für alle klinischen Prüfungen bis zum Jahr 2004 (Frage 2 letzter Absatz Bekanntmachung), nicht jedoch für ältere Studien.

Aus Sicht des IQWiG wäre aber auch die Verfügbarkeit der Ergebnisse dieser älteren Studien (vor 2004) im öffentlichen Interesse notwendig. Das gilt insbesondere in Hinblick auf die vergleichende Betrachtung verschiedener Therapieoptionen, wie sie der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG vornehmen. Denn angesichts der langen Forschungs- und Entwicklungszeiten von Medikamenten wurden Wirkstoffe, die aktuell in der Versorgung sind, vor 2004 klinisch erprobt.

Wenn es nicht möglich oder praktikabel ist, die Rückwirkungsfrist zu verlängern und damit auch für älteren Studien die in § 42b vorgesehene Art der Publikationspflicht (Eintrag in Ergebnisregister pharmnet-bund.de) vorzuschreiben, sollten die in diesen Studien gewonnenen Erkenntnisse anderweitig verfügbar gemacht werden. Ein aus Sicht des Instituts praktikabler Weg wäre, Informationen und Studienberichte, die bei den Zulassungsbehörden bereits vorliegen, öffentlich zugänglich zu machen. Ein im Januar 2012 von IQWiG-Autoren im renommierten British Medical Journal publizierter Beitrag hat den Informationsgehalt von verschiedenen Formaten der Darstellung Ergebnisse klinischer Studien untersucht und gezeigt, dass dieser bei den Zulassungsbehörden vorliegenden Studienberichten am höchsten ist und auch durch Artikel in Fachzeitschriften nicht voll ersetzt werden kann (Wieseler et.al., BMJ 2011;344).

3. § 42b Absatz 1 (in der derzeit gültigen Fassung) sieht die Bekanntmachung der Ergebnisse klinischer Prüfungen der „confirmatorischen“ Prüfphase vor. Die Gesetzesbegründung konkretisiert diese Anforderung dahingehend, dass Studien der Phasen III und IV öffentlich zugänglich gemacht werden sollen.

Aus Sicht des IQWiG wäre eine Ergänzung der Anforderungen um die Veröffentlichung von Studien der Phase II sinnvoll. Auch Studien dieser Prüfphase enthalten wesentliche Informationen zum Nutzen und zu potenziellen Risiken von Arzneimitteln, die insbesondere im Rahmen zusammenfassender Analysen (Meta-Analysen) für ein vollständiges Bild eines Arzneimittels notwendig sind. In die bisherigen Bewertungen des IQWiG sind häufig auch relevante Studien der Phase II eingegangen.

4. § 42b Absatz 3 (in der derzeit gültigen Fassung) beschreibt die wesentlichen Inhalte des zu veröffentlichenden Berichts. Um die in der Gesetzesbegründung zum AMNOG skizzierten

Ziele der Veröffentlichung zu erreichen, sind ausreichend detaillierte Informationen zu Studienmethoden und Studienergebnissen notwendig. Aufgrund der bereits bestehenden Regelungen zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln liegen die dafür notwendigen Unterlagen (Studienprotokolle, Studienberichte) bei den Studiensponsoren bereits vor. Aus Sicht des IQWiG wird aus dem Gesetzestext aber noch nicht deutlich, in welchem Umfang diese vorliegende Unterlagen veröffentlicht werden müssen.

Auch die entsprechende Bekanntmachung des Bundesgesundheitsministeriums vom 3. August 2011 erscheint unzureichend, da sie eine Synopse des Studienberichts gemäß der ICH E3 Leitlinie vorsieht. Das IQWiG hat im Rahmen seiner Bewertungen wiederholt festgestellt, dass Synopsen nach ICH E3 unzureichende Informationen über Studien enthielten. Auch hier sei nochmal auf die bereits erwähnte Publikation im British Medical Journal verwiesen, in der ausführlich dargelegt wird, dass Registerberichte, die auf der ICH E3 Synopse basieren, nur unzureichende Informationen enthalten und für eine transparente Studiendarstellung daher nicht ausreichen (Wieseler et.al., BMJ 2011;344). Eine Festlegung auf das Format ICH E 3 würde daher das eigentliche Ziel der Gesetzesänderung gefährden.

Die Neufassung des § 42b im Zuge der 16. AMG-Novelle sollte deshalb sicherstellen, dass die Informationen zu Methoden und Ergebnissen der klinischen Studien vollständig veröffentlicht werden. Das IQWiG schlägt deshalb vor, folgende Kriterien für die Ergebnisberichte festzulegen:

- Darstellung der Methodik der Studie
 - Ziele der Studie, Studiendesign und Studiendurchführung
 - Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Behandlungen
 - geplante und ausgeführte Endpunkte und Analysen
 - nachträgliche Prüfplanänderungen
- Darstellung der Ergebnisse der Studie
 - Zahl der Patientinnen und Patienten in allen Phasen der Studie sowie der Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben; Angaben zur Anzahl der jeweils für die Endpunkte ausgewerteten Patienten in den einzelnen Therapiearmen und die angewendeten Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten
 - Demographische und klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten
 - Ergebnisse des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte einschließlich Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen

In der Regel liegen zu allen genannten Kriterien die Informationen nach Erstellung eines Studienberichts vor, sodass sich hieraus kein Mehraufwand ergibt.

Über diese vier genannten Aspekte hinaus möchten wir die Gelegenheit nutzen, darauf hinzuweisen, dass auch in anderen Bereichen medizinischer Maßnahmen keine ausreichende Datentransparenz besteht. Wir sehen eine vergleichbare Notwendigkeit für die Verpflichtung zur Veröffentlichung von Studienergebnissen bei Medizinprodukten. Zum einen besteht auch bei diesen Studien ein öffentliches Interesse an Informationen, die den Nutzen und die Risiken der Medizinprodukte beschreiben. Zum anderen hat der Gemeinsame Bundesausschuss auch für Medizinprodukte einen Regulierungsauftrag, für den die Verfügbarkeit dieser Informationen notwendig ist. Gegebenenfalls kann es bei der Bewertung von Arzneimitteln auch zu einem Vergleich mit Medizinprodukten kommen. Ohne die Veröffentlichungspflicht für Studien mit Medizinprodukten liegen für diese dann möglicherweise weniger Informationen vor als für die Arzneimittel.

Beate Wieseler et al., Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publication, in: *British Medical Journal* 2011;344:d8141 doi: 10.1136/bmj.d8141

(veröffentlicht 3. Januar 2012, frei verfügbar im Internet unter:
http://www.bmj.com/highwire/filestream/554662/field_highwire_article_pdf/0.pdf)