

**Bekanntmachung  
über die Zulassung nach § 21 AMG  
(Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz)**

Die 9. Bekanntmachung gemäß § 26 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) über die Zulassung nach § 21 AMG und die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln nach § 105 AMG (Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz) vom 19. Januar 1998 (BAnz. S. 2847) interpretierte und ergänzte für Deutschland die Note for Guidance: Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (III/54/89-EN) aus dem Jahr 1992. Diese wurde von einem Expertengremium der EMEA nach dem aktuellen Wissensstand überarbeitet und unter folgendem Titel publiziert:

Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence; CPMP/EWP/QWP/1401/98; 26.07.2001 (im Folgenden ‚aktuelle Note for Guidance‘ genannt).

Die ‚aktuelle Note for Guidance‘ besitzt seit Januar 2002 Gültigkeit.

Mit der vorliegenden Bekanntmachung wird der Anforderung des AMG Rechnung getragen, bei der Zulassung nach § 21 AMG den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu berücksichtigen. Gleichzeitig erfolgt eine Anpassung an die Ausführungen der ‚aktuellen Note for Guidance‘ in Bezug auf die Bewertung der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz. Mit den Verweisen wird im Folgenden ausschliesslich auf die genannte ‚aktuelle Note for Guidance‘ Bezug genommen.

Der Beleg der ausreichenden biologischen Verfügbarkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils aus der jeweiligen Arzneiform ist eine regelmäßige Anforderung. Zu Begriffsdefinitionen siehe 2.3 und 2.4 der ‚aktuellen Note for Guidance‘.

Der Nachweis der Bioäquivalenz gegenüber einem Referenzpräparat erfolgt in der Regel mit Hilfe einer vergleichenden klinischen Studie an einem ausgewählten und geeigneten Probanden- bzw. Patientenkollektiv (siehe 2.4 der ‚aktuellen Note for Guidance‘). Unter bestimmten Bedingungen besteht davon abweichend die Möglichkeit, diesen Nachweis durch in vitro Untersuchungen zu erbringen (siehe 4.2 und 5.1.1 der ‚aktuellen Note for Guidance‘). Sofern diese Möglichkeit genutzt wird, ist zu begründen, warum keine Notwendigkeit zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien besteht. Bei dieser Begründung sind sowohl die Eigenschaften des Arzneistoffs (1) wie auch diejenigen der Arzneiform (2) zu berücksichtigen.

- (1) Die Charakterisierung und Beurteilung des Arzneistoffs im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Bioäquivalenzstudie muss folgende Gesichtspunkte berücksichtigen: die therapeutische Breite und das Potential für mit Bioinäquivalenz einhergehende Risiken (z.B. Therapieversager) sowie darüber hinaus Aspekte, die aus Kriterien abgeleitet werden können, die dem biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) zu Grunde liegen (siehe 5.1.1a der ‚aktuellen Note for Guidance‘). Diese Aspekte betreffen die Löslichkeit in wässrigem Medium innerhalb des physiologischen pH-Bereichs (siehe 5.1.1 a) iii der ‚aktuellen Note for Guidance‘) sowie die Permeabilität des Wirkstoffs (siehe 5.1.1 a) iv der ‚aktuellen Note for Guidance‘). Bei ausreichender therapeutischer Breite und entsprechendem Fehlen therapeutisch relevanter Risiken (Therapieversager) bieten somit gut lösliche Arzneistoffe, die vollständig absorbiert werden, wesentliche Eigenschaften, die den Verzicht auf Bioäquivalenzstudien in vivo möglich machen.
- (2) Die Beurteilung hinsichtlich des möglichen Verzichts auf den klinischen Nachweis der Bioäquivalenz basiert zusätzlich auf dem Beleg einer vergleichbar raschen in vitro Freisetzung zum Referenzpräparat innerhalb des physiologischen pH-Bereichs von 1 - 8. Ohne weitere statistische Prüfung (z.B. mittels f2-Test) gilt eine rasche in vitro Freisetzung dann als belegt, wenn unter den in 5.1.1 b) i der ‚aktuellen Note for Guidance‘ genannten Bedingungen mehr als 85 % des deklarierten Gehalts innerhalb von 15 Minuten freigesetzt werden. Zur Durchführung sowie Bewertung von Untersuchungen zur in vitro Freisetzung siehe Appendix II der ‚aktuellen Note for Guidance‘.

Bei der Beurteilung der zur Zulassung beantragten Arzneiform ist ausserdem der mögliche Einfluss der eingesetzten Hilfsstoffe auf die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs aufzuzeigen (siehe 5.1.1 b) ii der ‚aktuellen Note for Guidance‘). Darüber hinaus ist die Überprüfung des Herstellungsprozesses im Hinblick auf möglicherweise kritische physikochemische Eigenschaften des Arzneistoffs zu dokumentieren (siehe 5.1.1 b) ii der ‚aktuellen Note for Guidance‘).

Für nicht modifiziert freisetzende Arzneimittel, bei denen der arzneilich wirksame Bestandteil zum Zeitpunkt der Applikation als wässrige Lösung vorliegt, sind im allgemeinen keine Studien vorzulegen, sofern belegt wird, dass keine die Resorption beeinflussenden Hilfsstoffe eingesetzt werden (siehe 5.1.2 der ‚aktuellen Note for Guidance‘).

Zum Vorgehen bei schnell freisetzenden nicht oral zu applizierenden, modifiziert freisetzenden und transdermalen Arzneimitteln, Kombinationspräparaten, Parenteralia, Gasen sowie bei lokal zu applizierenden Arzneimitteln wird auf die Abschnitte 5.1.3 bis 5.1.8 der ‚aktuellen Note for Guidance‘ verwiesen.

Die beschriebenen Anforderungen gelten auch im Fall von Änderungsanzeigen/Variations.

Eine Erklärung zum Verzicht auf vergleichende in vivo Studien („Biowaiver“) muß geeignete Unterlagen zur Charakterisierung des Arzneistoffs enthalten, wie beispielsweise Angaben zur therapeutischen Breite, zur Löslichkeit der höchsten Dosisstärke in 250 ml im physiologischen pH Bereich, zur Absorption in vivo (bzw. alternativ zur Permeabilität in vitro) sowie relevante bewertende Angaben zur Pharmakokinetik (insbesondere zur Absorption sowie ggfs. zum Metabolismus). Darüber hinaus ist die Arzneiform über die Darstellung der Zusammensetzung, eine Beurteilung der Hilfsstoffe und des Herstellungsprozesses sowie geeignete Untersuchungen zur in vitro Freisetzung (im pH Bereich zwischen 1 und 8 bei mindestens 3 Bedingungen, d.h. vorzugsweise pH 1, 4.6 und 6.8) zu charakterisieren. Eine Zusammenfassung, die wesentliche Aspekte der Entscheidung für einen Verzicht auf vergleichende in vivo Studien hervorhebt, ist erforderlich.

In jedem Fall ist im Antrag auf Zulassung anzugeben, ob Unterlagen zum Beleg der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz eingereicht werden oder eine Ausnahme von der Pflicht zur Vorlage von in vivo Unterlagen beansprucht wird. Bis zum Inkrafttreten des neuen Antragformulars, das in einer separaten Bekanntmachung veröffentlicht werden wird, ist diese Angabe zusätzlich in das den Zulassungsantrag begleitende Anschreiben aufzunehmen.

Sofern keine vergleichenden in vivo Studien zur Bioverfügbarkeit vorgelegt werden, sind die genannten Unterlagen, die den Verzicht auf in vivo Studien begründen, als zusätzliche Anlage separat zusammengefasst und geheftet dem Antrag auf Zulassung unter dem Stichwort „Freistellung von in vivo Studien“ (Biowaiver) beizufügen (siehe Anlage 9 des zukünftigen Antragformulars).

Diese Bekanntmachung ersetzt mit Wirkung vom ersten Kalendertag nach Ablauf von 3 Monaten nach ihrer Veröffentlichung die 9. Bekanntmachung vom 19. Januar 1998 in der Fassung vom 3. Januar 2000 (BAanz Nr. 37 v. 23.2.2000).

Bonn, den 18.12.2002  
A-4477-115855/02

Bundesinstitut  
für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Der Präsident  
Prof. Dr. rer. nat. Harald G. Schweim