

Unklare Berichte häufen sich weiterhin

Sponsoren betreiben bei Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen in klinischen Studien Desinformation – Konsequenzen aus Sicht der Ärztekammer Nordrhein

von **Günter Hopf** und **Robert D. Schäfer***

Im November 2006 wurde das Dilemma von Ethikkommissionen bezüglich der steigenden Anzahl von Berichten zu so genannten SUSARs (suspected unexpected serious adverse reactions, Verdachtsfälle unerwarteter schwerer unerwünschter Wirkungen) oder SAEs (serious adverse events, schwere unerwünschte Ereignisse) im *Rheinischen Ärzteblatt* beschrieben.

Durch einen Appell an die verantwortlichen Sponsoren sollte erreicht werden, dass

- Berichte über unerwünschte Wirkungen übermittelt werden, die in der von der Ethikkommission zu bewertenden klinischen Studie auftraten,
- Berichte aus anderen Studien oder Quellen einen Hinweis auf die Relevanz für die bewertete Studie enthalten, und
- die Definitionen von SUSARs und SAEs beachtet werden.

Grund dafür war die geringe Relevanz von Berichten aus anderen Quellen für die Ethikkommission, die primär für ihre Studienteilnehmer und Prüffärzte Verantwortung trägt. SUSAR- oder SAE-Berichte sollen zur Sicherheit der Studienteilnehmer beitragen. Different Indikationen, Komedikationen, andere Ein- und Ausschlusskriterien lassen bei SUSARs oder SAEs aus anderen

Tabelle 1: Übersicht über zugesandte Berichte von SUSARs/SAEs

Jahr	aufgenommene Berichte	Nachbewertungen u.a.	zurück	gesamt
2005	140	146	1.030 (78 %)	1.316
2006	148	136	2.701 (91 %)	2.985
Januar 07	6	17	344 (94 %)	367

* Dr. med. Günter Hopf ist ärztlicher Referent der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (ÄkNo), Dr. Robert D. Schäfer ist Geschäftsführender Arzt der ÄkNo.

Tabelle 2: Berichte zu Darunavir® im Januar 2007

53 Berichte	
eine doppelte Ergänzungsmeldung akzeptiert	
zurück:	16 Berichte aus Spontanreports aus Praxis und Klinik
	34 Berichte aus anderen Studien
Kausalitätsbeurteilungen des Sponsors:	
3 x keine sinnvolle Bewertung möglich	
9 x möglicher / verknüpfbarer Kausalzusammenhang	
17 x nicht auszuschließender Kausalzusammenhang	
4 x bekannte Nebenwirkung	
17 x keine Beurteilung des Sponsors	

Tabelle 3: Berichte zu inhalativ applizierbarem Insulin im Januar 2007

34 Berichte	
kein Bericht akzeptabel	
zurück:	16 Berichte aus Spontanreports aus Praxis und Klinik
	8 Berichte aus anderen Studien
	8 Berichte aus der Literatur
Kausalitätsbeurteilungen des Sponsors:	
7 x kann nicht bewertet werden	
6 x möglicher/nicht auszuschließender Kausalzusammenhang	
3 x unwahrscheinlicher Kausalzusammenhang	
8 x Grunderkrankung als Ursache (5 x Insulin-Antikörperbildung)	

klinischen Studien nur selten einen Vergleich mit der beratenen Studie zu. Insbesondere gilt dies für Literaturberichte, für Berichte aus Spontanüberwachungssystemen oder für Berichte medizinischer Laien.

Trotz des Appells stieg die Zahl unverwertbarer Berichte im Jahr 2006 weiter an (siehe Tabelle 1). Daher hat die Geschäftsstelle eine Analyse aller im Januar 2007 bearbeiteten Berichte durchgeführt.

Unter 367 Berichten fanden sich:

- Berichte aus Studien zur Organtransplantation (Nieren, Herz, Lunge) mit deren typischen Komplikationen bezogen auf eine von der Ethikkommission be-

ratene Studie über die Anwendung der Prüfsubstanz gegen Lungenkarzinom (siehe Tabelle 4 Seite 20).

- Berichte von Ärzten und Laien aus der praktischen Anwendung zugelassener Prüfsubstanzen (oft aus den USA). Diese Berichte entsprechen nicht dem Anwendungsbereich der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen (§ 2 GCP-V, siehe Tabellen 2 bis 6).
- Die Zusendung von 8 Folgeberichten (so genannten Updates, Follow-ups) über 16 Seiten mit Änderung einiger Zeilen.
- Das aufgetretene SUSAR wird als „bekannt“ bezeichnet, sein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz aber ausgeschlossen oder als „nicht verknüpft“ deklariert.

Tabelle 4: Berichte zu Everolimus bei Lungenkarzinom im Januar 2007

31 Berichte	
kein Bericht akzeptabel	
zurück:	6 Berichte aus Spontanreport aus Praxis und Klinik 1 Bericht aus einer anderen Studie mit anderer Tumorerkrankung 24 Berichte aus Studien zu Organtransplantationen (Niere, Herz, Lunge)
Kausalitätsbeurteilungen des Sponsors:	
5 x kann nicht bewertet werden	
18 x erwartete/gelistete Nebenwirkung	
8 x unerwartete/nicht gelistete Nebenwirkung	

Tabelle 5: Berichte zu Vardenafil® im Januar 2007

21 Berichte	
1 Bericht akzeptiert	
zurück:	18 Berichte von Laien bzw. Spontanreports aus Praxis und Klinik 2 Berichte aus anderen Studien
Kausalitätsbeurteilungen des Sponsors:	
6 x kann nicht ausgeschlossen werden	
3 x kann nicht bewertet werden	
2 x mangelnde Daten für eine Bewertung	
6 x kein Kausalzusammenhang mit der Prüfsubstanz	
3 x bekannte Nebenwirkung	

► Ein „Berichtshighlight des Jahres“ findet sich in *Tabelle 7*.

Nach dieser Analyse entziehen sich Sponsoren durch ein automatisiertes Verfahren der für die Sicherheit der Studienteilnehmer wichtigen Berichtspflicht von SUSARs und SAEs an Ethikkommissionen. Dieses Vorgehen ist vergleichbar mit der Auflistung jeder noch so selten auftretenden unerwünschten Wirkung (UAW) aus Produkthaftungsgründen in einer Packungsbeilage („Beipackzettel“) eines Fertigarzneimittels.

Die Ethikkommission hat sich aufgrund der vorgelegten Analyse entschlossen, Berichte wieder so zurückzuschicken wie sie zugesandt werden. Nach ihrer Auffassung entspricht diese Art der Unterrichtung der Ethikkommission nicht dem

Arzneimittelgesetz. Eine Unterrichtung beinhaltet nach Auffassung der Ethikkommission immer einen Hinweis, ob ein SUSAR nach § 42 Abs. 3 AMG den Studienplan oder die Sicherheit der Studienteilnehmer beeinträchtigen könnte.

Der Gesetzgeber ist nicht ganz unschuldig an dem Dilemma. Die

Texte des AMG und der GCP-V sind nicht kompatibel. Publierte Auslegungen sind zwar für Sponsoren praktikabel, widersprechen jedoch dem AMG und der Aufgabenstellung von Ethikkommissionen, Patienten zu schützen.

Bis zur notwendigen Überarbeitung der GCP-V wird die Ethikkommission sich an den Ausführungen eines Beschlusses des Bundesverwaltungsgerichtes orientieren (*BVerwG 1 B 26.05/OVG 13 A 1140/04.A*). Danach sind Berufungsschriftsätze abgelehnter Asylbewerungsverfahren nichtig, wenn die Darlegungen der Kläger nicht ein Mindestmaß an Klarheit, Verständlichkeit und Übersichtlichkeit aufweisen. Es ist nicht Aufgabe des Beschwerdegerichtes, aus einem Gemenge das herauszusuchen, was möglicherweise zur Begründung der Beschwerde geeignet sein könnte.

Übertragen auf Ethikkommissionen ist es nicht deren Aufgabe, aus einer Fülle von SUSAR-Berichten die herauszusuchen, die für die von ihr beratenen Studie von Interesse sein könnten.

Tabelle 6: Berichte zu Liraglutid® im Januar 2007

10 Berichte	
kein Bericht akzeptabel	
zurück:	10 Berichte aus anderen Studien
Kausalitätsbeurteilung des Sponsors:	
8 x unwahrscheinlicher Kausalzusammenhang	
2 x wahrscheinlicher/möglicher Zusammenhang mit der Prüfsubstanz	

Tabelle 7: „Berichtshighlight des Jahres“ (aus den Berichten zu Darunavir®, vgl. Tabelle 1)

<p>Quelle: Spontanbericht einer Krankenschwester aus einer Spezialpraxis in den USA, Aufgetretenes Ereignis: Krankenhausaufnahme Datum der Krankenhausaufnahme: ? Grund der Krankenhausaufnahme: ? Ergebnis der Krankenhausaufnahme: ? Geschlecht des Patienten: ? Alter des Patienten: ? Daten zur Dosis des Prüfpräparates: ? Daten zur Einnahmedauer: ? Begleitmedikation: ? Labordaten: ?</p>

Berichte zu Nebenwirkungen und sonstigen unerwünschten Ereignissen nach § 42 Abs. 3 AMG und § 138 Abs. 3 AMG

Empfehlungen der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein
Berichte, die der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein als federführender Ethikkommission bei multizentrischen bzw. als zuständige Ethikkommission bei monozentrischen Studien zugehen und die als Berichte über SUSARs/SAEs nach §§ 11, 12 Abs. 6 und 13 Abs. 2, 3, 4 und 5 GCP-V bzw. § 42 Abs. 3 und § 138 Abs. 3 AMG die gesetzlichen Voraussetzung erfüllen sollen, müssen folgende Angaben enthalten:

- Bearbeitungsnummer der Ethikkommission im Anschreiben.
- Datum des Auftretens des SUSARs/SAEs während der Studiendauer.
- Stellungnahme, ob das SUSAR/SAE die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der von der Ethikkommission beratenen Studie beeinträchtigt, speziell bei SAEs/SUSARs, die außerhalb der beratenen Studie beobachtet wurden.
- Die Kategorie, unter der der zugesandte Bericht entsprechend § 13 Abs. 2, 3, 4 oder 5 GCP-V einzuordnen ist.

Berichte, die diese Kriterien nicht erfüllen, entsprechen nicht der gesetzlichen Berichtspflicht nach AMG und GCP-V und werden von der Geschäftsstelle der Ethikkommission wieder zurückgeschickt.

Ausnahme: Berichte von Prüfärzten über Todesfälle während einer Studie nach § 12 Abs. 6 GCP-V.

Folgendes sollte noch beachtet werden:

- Die Definition eines SUSARs (**Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung**) muss erfüllt sein.
- Deutliche **Kennzeichnung von Updates / Follow-ups** von Berichten im Anschreiben.
- Der Bericht sollte **alle für eine Bewertung erforderlichen Grunddaten** wie z.B. Alter, Geschlecht, Therapiedaten etc. enthalten.
- Eine **gleichzeitige Zusendung von Erst- und Folgeberichten** ist unnötig, es genügt die Zusendung der aktuellen Fassung eines Berichtes.

Siehe auch: G. Hopf, Dilemma für Ethikkommissionen, Rhein. Ärztebl. 2006; (11): 18-19