

## Meldung von Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen

St. Trillenberg, E. A. Mueller, J. Siegert, W. Kirch

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu erhöhen, besteht in Deutschland eine Pflicht des Sponsors einer klinischen Studie, Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen an die zuständigen Überwachungsbehörden, die federführende Ethikkommission und an die an der Studie beteiligten Prüfärzte zu melden. Die zuständigen Überwachungsbehörden in Deutschland sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). In diesem Beitrag werden die wesentlichen Grundlagen dieser Meldepflicht von Nebenwirkungen aus klinischen Studien zusammengefasst und die gegenwärtige Situation in Deutschland beschrieben.

### Rechtsgrundlagen

Auf europäischer Ebene wird das Nebenwirkungsmeldeverfahren von Prüfpräparaten in der klinischen Prüfung gesondert von dem Meldeverfahren von Nebenwirkungen bereits zugelassener Arzneimittel betrachtet.

Das Europäische Parlament und der Rat definieren die Meldepflichten von Nebenwirkungen aus klinischen Studien in der EU-Richtlinie 2001/20/EG „zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln“, mit der Aufforderung an die einzelnen Mitgliedsstaaten, diese Richtlinie in nationales Recht umzusetzen. In Deutschland erfolgte im August 2004 die Umsetzung dieser Richtlinie in Bezug auf die Meldeverpflichtungen von Nebenwirkungen nahezu wortgleich mit den §§ 12 und 13 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen (GCP-Verordnung).

Die europäischen Rahmenbedingungen für die Meldeverpflichtungen von Nebenwirkungen aus dem weltweiten Vertrieb bereits zugelassener Arzneimittel und aus der Fachliteratur sind der EU-Richtlinie 2001/83/EG und EU-Verordnung Nr. 726/2004 zu entnehmen. Die Vorgaben der EU-Richtlinie bezüglich dieser Meldepflicht wurden im Rahmen der 12. AMG-Novelle vom Juli 2004 mit dem § 63b Arzneimittelgesetz (AMG) in deutsches Recht umgesetzt. Die oben genannte Verordnung bedarf keiner nationalen Umsetzung, da diese unmittelbar geltendes Recht ist.

### Begriffsbestimmung gemäß GCP-Verordnung (siehe Tabelle 1)

#### Meldeverpflichtungen in einer klinischen Prüfung nach GCP-Verordnung

##### Verantwortlichkeiten des Prüfers:

Gemäß § 12 GCP-Verordnung ist der Prüfer verpflichtet, den Sponsor unverzüglich über jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis zu informieren. Ausgenommen sind Ereignisse, über die laut Prüfplan nicht unverzüglich berichtet werden muss. Weiterhin hat der Prüfer unerwünschte Ereignisse, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind, dem Sponsor innerhalb der im Prüfplan vereinbarten Fristen anzuzeigen.

##### Verantwortlichkeiten des Sponsors:

§ 13 GCP-Verordnung definiert die Meldeverpflichtungen des Sponsors einer klinischen Prüfung. Der Sponsor ist verpflichtet, jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden und zugleich unerwarteten Nebenwirkung und andere Risiken nach § 13 Abs. 4 GCP-Verordnung an die zuständigen Überwachungsbehörden aller an der Studie beteiligten Mitgliedsstaaten der EU und des europäischen Wirtschaftsraumes, an die federführende Ethikkommission und an alle an der Studie beteiligten Prüfärzte zu melden. Ein Verdachtsfall einer schwerwiegenden und zugleich unerwarteten Nebenwirkung wird im deutschen als auch englischen Sprachgebrauch als SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) bezeichnet.

Im Hinblick auf klinische Prüfungen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln (zum Beispiel zur Indikationserweiterung) schließt § 13 GCP-Verordnung gemäß Interpretation durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auch SUSARs aus dem Spontanmeldesystem und der Fachliteratur ein [Sträter, B.; Wachenhausen, H., 2007]. In der GCP-Verordnung wird weder danach unterschieden, ob die Nebenwirkung in der Europäischen Union oder einem Drittstaat aufgetreten ist,

Tabelle 1: Begriffsbestimmung nach GCP-Verordnung

Begriff	Definition
Unerwünschtes Ereignis	ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
Nebenwirkung	ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
Schwerwiegendes Ereignis / Schwerwiegende Nebenwirkung	ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.
Unerwartete Nebenwirkung	ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

noch ob die Nebenwirkung aus einer klinischen Studie oder aus dem weltweiten Vertrieb des bereits zugelassenen Arzneimittels stammt. Die GCP-Verordnung fordert die Mitteilung aller dem Sponsor bekannt gewordenen SUSARs.

Des Weiteren hat der Sponsor, während der Dauer der Prüfung einmal jährlich einen Bericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer zu erstellen. Dieser Bericht schließt eine Liste aller Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen ein und muss der federführenden Ethikkommission sowie den zuständigen Überwachungsbehörden aller an der Studie beteiligten Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und des europäischen Wirtschaftsraumes vorgelegt werden.

#### **Zeitvorgaben:**

Gemäß GCP-Verordnung muss der Sponsor SUSARs und andere Risiken nach § 13 Abs. 4 unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden melden.

SUSARs und andere Risiken, die zu einem Todesfall geführt haben oder lebensbedrohlich sind, hat der Sponsor unverzüglich, spätestens aber innerhalb von sieben Tagen nach Bekanntwerden zu melden. Fehlen de und für die Bewertung dieser SUSARs relevante Informationen müssen innerhalb von höchstens acht weiteren Tagen übermittelt werden.

#### **Meldeverpflichtungen in einer klinischen Studie nach § 63b AMG**

Nach § 63b AMG muss der Zulassungsinhaber eines Arzneimittels Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen aus dem weltweiten Vertrieb des Arzneimittels und aus der Fachliteratur an die zuständigen Zulassungsbehörden melden. Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit bereits zugelassenen Arzneimitteln sind nach § 63b AMG ebenfalls meldepflichtig. Im Vergleich zur GCP-Verordnung bezieht sich das AMG ausschließlich auf die Meldepflicht von Nebenwirkungen von bereits zugelassenen Arzneimitteln und differenziert die Meldepflicht gegenüber den Zulassungsbehörden hinsichtlich des Landes, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist.

#### **Gegenwärtige Situation und Ausblick**

Die Ethikkommissionen und Überwachungsbehörden in Deutschland werden derzeit mit SUSARs überhäuft. Es geht soweit, dass Nebenwirkungsmeldungen ohne Kommentar kartonweise an die Ethikkommissionen geschickt werden [Hopf, G., 2006]. Im Folgenden soll auf zwei wesentliche Ursachen für die derzeitige Meldeflut eingegangen werden:

- Die SUSAR-Definition wird teilweise nicht beachtet. Gemäß § 13 GCP-Verordnung sind nur schwerwiegende und zugleich nicht in der Produktinformation beschriebene Nebenwirkungen meldepflichtig (Tabelle 1). Diese Einschränkung bleibt leider oft unbeachtet.
- Die nationale Umsetzung der europäischen Rahmenbedingungen dehnt die Mitteilungspflicht auf alle SUSARs aus, einschließlich denen aus klinischen Studien und dem Spontanmeldesystem bereits zugelassener Arzneimittel. Besonders die Menge an eingehenden SUSARs aus dem Spontanmeldesystem erschwert der Ethikkommission das Erkennen von sicherheitsrelevanten SUSARs, also solchen mit Warnfunktion.

Die von der Europäischen Kommission erstellte ausführliche Anleitung für die Erstellung, Prüfung und Vorlage der Berichte über unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen („Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use“) konkretisiert die Meldeverpflichtungen des Prüfers/Sponsors von Ereignissen/Nebenwirkungen in klinischen Studien. Im Gegensatz zur GCP-Verordnung wird in dieser Leitlinie die Meldepflicht differenziert

- nach SUSARs, die innerhalb oder außerhalb der Studie aufgetreten sind,
- nach dem Zulassungsstatus des Prüfpräparates,
- danach, ob der Sponsor der klinischen Studie gleichzeitig auch Zulassungsinhaber des Prüfpräparates ist, sofern bereits eine Zulassung existiert und

- nach dem Adressat der SUSAR-Meldung.

Eine Umsetzung dieser Leitlinie in deutsches Recht ist noch nicht erfolgt. Es würde aber einen wichtigen Beitrag leisten, die Meldeverpflichtungen von Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Deutschland zu konkretisieren und eine „Alles-an-alle“-Verteilung unterbinden.

Die oben beschriebene Flut an vermeintlichen SUSAR-Meldungen birgt die Gefahr, dass echte potentielle Arzneimittelrisiken nicht erkannt werden, da besonders von den Ethikkommissionen unter Beachtung der personellen Ressourcen und bescheidenen Auswertungsmöglichkeiten die Meldungen nicht zu bearbeiten sind [Sträter, B.; Wachenhausen, H., 2007]. Ziel sollte es sein, dass sich die Einzelfallanzeige auf SUSARs mit Warnfunktion begrenzt. Einer Anzeige sollte eine fundierte medizinische Bewertung des unerwünschten Ereignisses hinsichtlich des Schweregrades, des Bekanntheitsgrades und des kausalen Zusammenhanges zwischen dem Ereignis und Prüfmittel vorausgehen. Nur die SUSARs, die vermutlich ein echtes Sicherheitsrisiko darstellen, sollten unverzüglich entsprechend der GCP-Verordnung als Einzelfall gemeldet werden. Weiterhin sollte die Anzeige statistisch relevanter Beobachtungen, zum Beispiel eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, nicht als Einzelfall erfolgen. Eine tabellarische Auflistung dieser Nebenwirkungen unter Angabe der Patientenexposition, die eine Schlussfolgerung über das Sicherheitsrisiko des Prüfmittels ermöglicht, erscheint wesentlich sinnvoller.

Somit könnten die Ethikkommissionen und Überwachungsbehörden wieder einer ihrer Pflichten nachkommen, eine sicherheitsorientierte Überwachung einzelner Studien zum Schutz der Patienten durchzuführen.

Korrespondenzadresse:

Stefanie Trillenberger  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,  
Technische Universität Dresden  
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden  
E-Mail: stefanie-trillenberger@gmx.de