

# **Mangelhafte Aufsicht und Transparenz von Arzneimittelstudien nach der Zulassung**

Fachforum Nr. 57

**Wenn das Versagen der Gesundheitsbürokratie krank macht**

**Beispiel Pharmaindustrie**

**Berlin, TUB, 21. März 2018**

Angela Spelsberg

AG Gesundheitswesen Transparency International Deutschland

Tumorzentrum Aachen e.V.

# Studien nach der Zulassung von Arzneimitteln

Anwendungsbeobachtungen (AWBs) sind Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln.

AWBs sind ein Unterfall der nicht-interventionellen Prüfungen im Sinn von § 4, Absatz 23, Satz 3, AMG, „d.h. Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand **epidemiologischer Methoden** analysiert werden (*gewonnen werden sollen*); dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“

Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß AMG und ist daher auch **nicht** genehmigungspflichtig. Sie ist aber gemäß AMG der kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, dem Verband der Priv. Krankenversicherung e.V., sowie den zuständigen Bundesoberbehörden unverzüglich anzuzeigen.

**Keine** AWBs sind Untersuchungen am Menschen nach Zulassung des Arzneimittels, die dazu bestimmt sind, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen.....oder Nebenwirkungen festzustellen....und die mit dem Ziel durchgeführt werden sollen, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen und in denen die Behandlung von Patienten.....über die übliche ärztliche Praxis hinausgeht. Solche Untersuchungen sind als klinische Prüfungen gemäß § 4, Absatz 23, Satz 1, AMG durchzuführen.

# Welche Inhalte von AWBs sind den Bundesoberbehörden anzuzeigen?

- Ort, Zeit, Ziel
- **Beobachtungsplan** und Erfassungsbögen
- Aktuelle Fachinformation des Arzneimittels
- Abschlußbericht innerhalb eines Jahres nach Datenerfassung
- Informativer Titel mit einem **gebräuchlichen Begriff** zur Angabe des **Studiendesigns**
- Nationale oder multinationale Studie
- Geplante Anzahl der einzuschließenden Patienten
- Geplante Anzahl teilnehmender Ärzte
- **Sofern zutreffend**, ein statistischer Analyseplan
- Bericht muss alle Ergebnisse enthalten, unabhängig davon, **ob sie günstig oder ungünstig sind.**

# Wie soll der Beobachtungsplan abgefasst werden?

- Nach den Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) der ISPE
- Nach Empfehlungen des ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
- Nach den Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie
- Während der Durchführung der AWB vorgenommene **Änderungen** von Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan (z.B. Änderung des Analyseplans) sind den zuständigen Bundesoberbehörden zu melden.

AWB Anzeigen 2013

# Welche Hinweise sind in Bezug auf den nicht-interventionellen Charakter von AWBs zu beachten?

- In Abhängigkeit vom Erkenntnisziel sind Vorgaben für die behandelnden Ärzte unumgänglich, um eine ausreichende Beobachtungskonsistenz und eine **ausreichend hohe Qualität** bezüglich Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen.
- Eine Randomisierung der Patienten zu Behandlungsarmen ist jedoch unzulässig. **Die Anwendung muss ausschließlich gemäß der üblichen medizinischen Praxis erfolgen.**
- Fragebögen können dann als Instrument in einer AWB herangezogen werden, wenn ihre Inhalte nicht über die im Rahmen der **üblichen ärztlichen Praxis** abzufragenden Informationen hinausgehen.

# Beispiel: Flupirtin

**Februar 2018:** PRAC (EMA) empfiehlt Rückruf Flupitriinhaltiger Präparate wegen Lebertoxizität

**Juni 2013:** Rote Hand Brief Flupitriin wegen Lebertoxizitätsrisiko  
330 Spontanmeldungen Lebererkrankungen  
49 Fälle von Leberversagen, davon 15 Todesfälle durch Lebertoxizität  
Gebrauchsempfehlung verändert: max. 14 Tage Einnahme

**23.10.2009** AWB Meldung Trancolong (Flupirtin) – Nebenwirkungen?? Ergebnisse??

Flupitriinhaltige Schmerzmittel sind verschreibungspflichtig.

Verordnungen verdreifachten sich zwischen **2001** und **2011**, Indikationserweiterung: chronische Schmerzen aufgrund von Studiendaten aus nur zwei AWB mit 263 bzw. 214 Patienten.

**1984** Zulassung in Deutschland zur akuten Schmerzbehandlung (Einmal Dosis bzw. Kurzzeittherapie bis max. 3 Wochen in 18 Studien, in denen nie mehr als 300 PatientInnen eingeschlossen waren (7 davon hatten weniger als 100 TeilnehmerInnen)

10 Studien testeten Einmal-Gabe

2 Studien Einnahme über 3 Tage

1 Studie Einnahme über 5 Tage,

2 Studien Einnahme über 7 Tage

2 Studien Einnahme über 2 Wochen

[REDACTED]

**Kassenärztliche Bundesvereinigung**

AIS

Herbert-Lewin-Platz 2,

10623 Berlin

Abt. 4.4 / Arzneimittel

Eingegangen

23. Okt. 2009

Kenntnis       m.d.B. um ÜN  
 Rücksprache      
 WV am

T  
F  
W  
E

Meldung einer AWB  
Trancolong®-Studie

Sehr geehrte Damen und Herren,

Hiermit möchten wir eine Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz **Flupirtin** (Trancolong®, Dr. Kade, Berlin) anmelden. Die Daten werden innerhalb des Ärztenetzes erhoben. Es besteht keine vertragliche Bindung zwischen der Firma Dr. Kade, Berlin und den teilnehmenden Ärzten. Die Ergebnisse der Studie werden innerhalb der Genossenschaft ausgewertet nach Vorgabe der Firma Dr. Kade. Die Ergebnisse werden der Firma Dr. Kade entgeltlich zur Verfügung gestellt.

Das Studiendesign entnehmen Sie bitte der Anlage 1.

Die Teilnehmerliste ([REDACTED]) liegt in der Anlage 2 bei.

Wir bitten um schriftliche Eingangsbestätigung dieser Anmeldung.

Mit freundlichen Grüßen



## Anlage 1 zur Trancolong® - Studie

### Geeignetes Patientenkollektiv

Ambulante Patienten mit chronischen Schmerzen des Bewegungssystems, bei denen eine Einstellung auf **Trancolong®** vorgenommen werden soll.

Patienten dürfen keine vorbestehenden Lebererkrankungen aufweisen.

(hierfür wird ein Screeningfragebogen mit Einverständniserklärung erstellt)

Die teilnehmenden Ärzte verpflichten sich in einer gesonderten Vereinbarung zur korrekten Datenerfassung und Datenübermittlung.

### Ablauf

1. Einschluss-Visite mit
  1. Anamnese von Lebererkrankungen
  2. Alkoholanamnese
  3. Aushändigung und Auswertung des Screeningfragebogens und Überprüfung der Einverständniserklärung
  4. Einstellung auf Trancolong® und Aushändigung der Tagesprotokolle für 14 Tage.

5. Stammdatenerfassung und dynamische Scores im DGSS-Fragebogen, Diagnosen und Umfeldmedikation
2. Visite 1  
nach 2 Wochen Trancolong®-Therapie: Auswertung Tagesprotokolle
3. Visite 2  
nach 4 Wochen Trancolong®-Therapie, Ausfüllen und Auswertung DGSS-Verlaufsfragebogens

### **Dokumentationsumfang**

Aufklärungsbogen, Anamnesebogen, Einverständniserklärung, Einnahmeprotokoll, Schmerzfragebogen zur Eingangsuntersuchung, Verlaufsdokumentation zum Zeitpunkt Visite 1 und 2

mit freundlichen Grüßen

Dr.med. [REDACTED]

Dr. med. [REDACTED]

## **Fragen an die Aufsichtsbehörden:**

Von wann bis wann lief diese Studie?

Wieviel Patienten wurden in dieser AWB zu Trancolong beobachtet?

Wie viele Männer, wie viele Frauen?

Wurden Nebenwirkungen aus dieser Studie gemeldet?

Wurden die Ergebnisse an das BfArM oder die KBV gemeldet?

Warum haben die Verantwortlichen diese unvollständige Meldung akzeptiert?

# FAZIT

Die gesetzlichen Vorgaben bei Studien nach der Zulassung [AWB/PASS/PAES] werden nicht erfüllt

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden gar nicht oder nur zeitlich sehr verzögert bekannt

Mangelnde Transparenz bei den Aufsichtsbehörden ist die Ursache.

Lösung: Regulatorische Forschung, die die Entscheidungen und die den Behörden vorliegenden Informationen unabhängig untersucht und publiziert