

**Der Nachweis von Wirksamkeit und
Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel im
Widerstreit zwischen wirtschaftlichen
Zwängen, ethischen Konflikten und
Patienteninteressen**

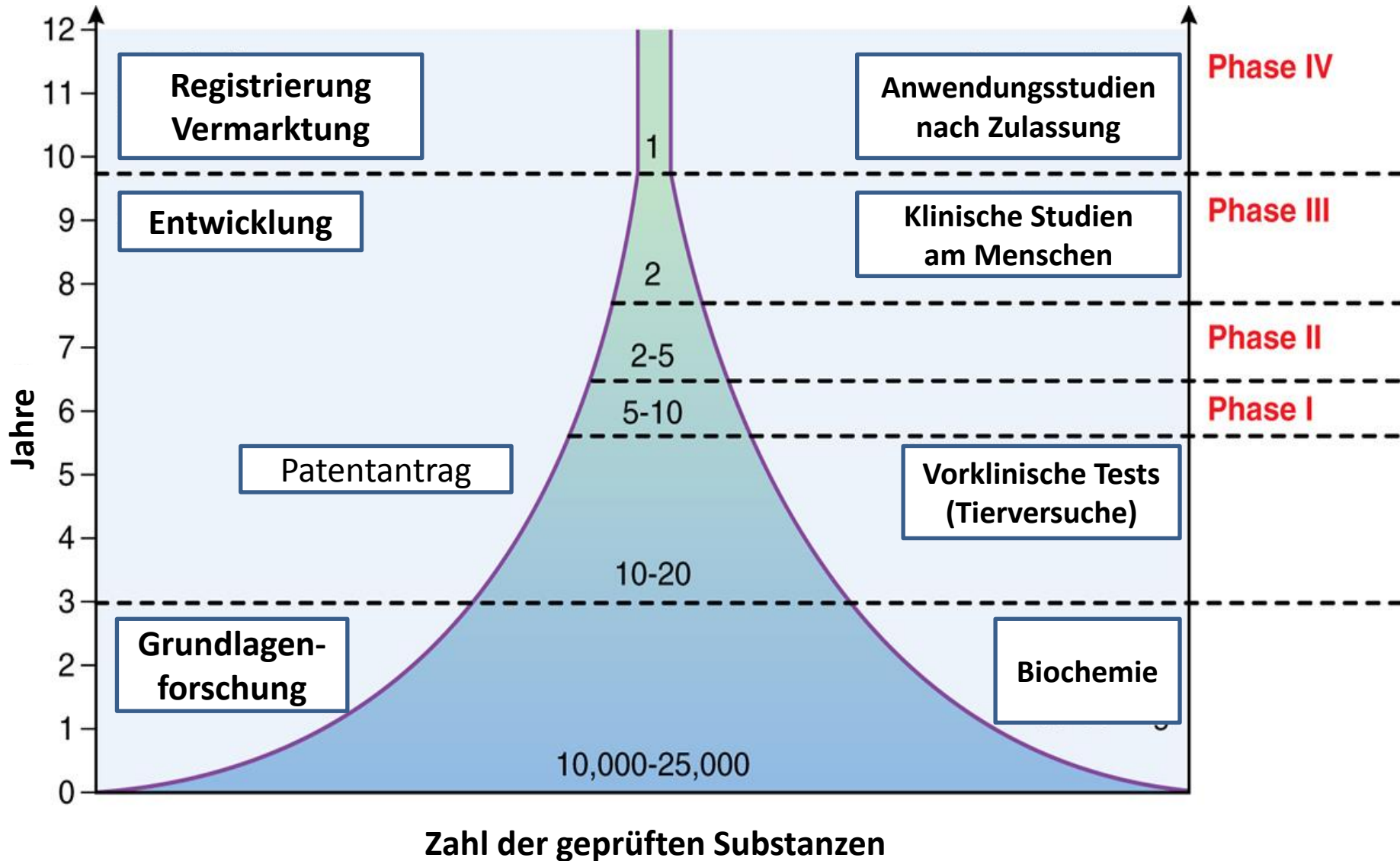
***Hartmut Porzig
Institut für Pharmakologie der
Universität Bern***

- 1. Warum ist es für Ärzte und Patienten so schwierig, objektive Informationen über neue Medikamente zu erhalten?**
- 2. Welche Probleme im bestehenden System der Arzneimittelprüfung und –kontrolle behindern einen neutralen Vergleich des Nutzens verschiedener Arzneimittel bei der Behandlung einer gegebenen Erkrankung im Alltag?**

Gliederung

- 1. Wie wird die Wirksamkeit von neuen Medikamenten ermittelt?**
 - Grundlagenforschung
 - Tierversuche
 - Klinische Studien am Menschen
 - Staatliche Regulierung
- 2. Ethische Konflikte bei klinischen Studien am Menschen mit experimentellen neuen Substanzen vor der Zulassung**
- 3. Interessenkonflikte zwischen Industrie, Ärzten und Patienten nach der Zulassung neuer Medikamente**

Entwicklungsstadien eines neuen Medikaments



Vorgeschriebene Etappen der klinischen Prüfung neuer Arzneimittel (1)

Phase I

- 10-100 gesunde Freiwillige, Patienten in Ausnahmefällen
- Geprüft wird Sicherheit, Verträglichkeit
- Dauer: bis 1 Jahr
- Etwa 50% der geprüften Substanzen scheiden aus

Phase II

- 100-200 Patienten
- Vergleich mit Kontrollgruppe
- Geprüft wird Wirksamkeit und Dosisbereich
- Dauer 1-2 Jahre
- Nochmals 70-75% der geprüften Substanzen scheiden aus

Vorgeschriebene Etappen der klinischen Prüfung neuer Arzneimittel (2)

- **Phase III**
- **500 bis mehrere tausend Patienten in verschiedenen Zentren**
- **Oft doppelblind und Placebo-kontrolliert**
- **Geprüft wird Wirksamkeit und Sicherheit**
- **Dauer 3-5 Jahre**
- **Nochmals 50-75% der geprüften Substanzen scheiden aus**

Zum Zeitpunkt der Marktzulassung eines neuen Medikaments weiss man fast noch nichts über

- **Langzeitwirkungen**
- **Eventuelle Lebensverlängernde oder –verkürzende Effekte bei chronischer Einnahme**
- **Seltene Nebenwirkungen**
- **Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten**
- **Wirkungen bei Patienten mit mehreren Erkrankungen oder Vorerkrankungen**

Alle diese Informationen können erst während der Phase IV (Überwachung nach der Zulassung) gesammelt werden.

Vorgeschriebene Etappen der klinischen Prüfung neuer Arzneimittel (3)

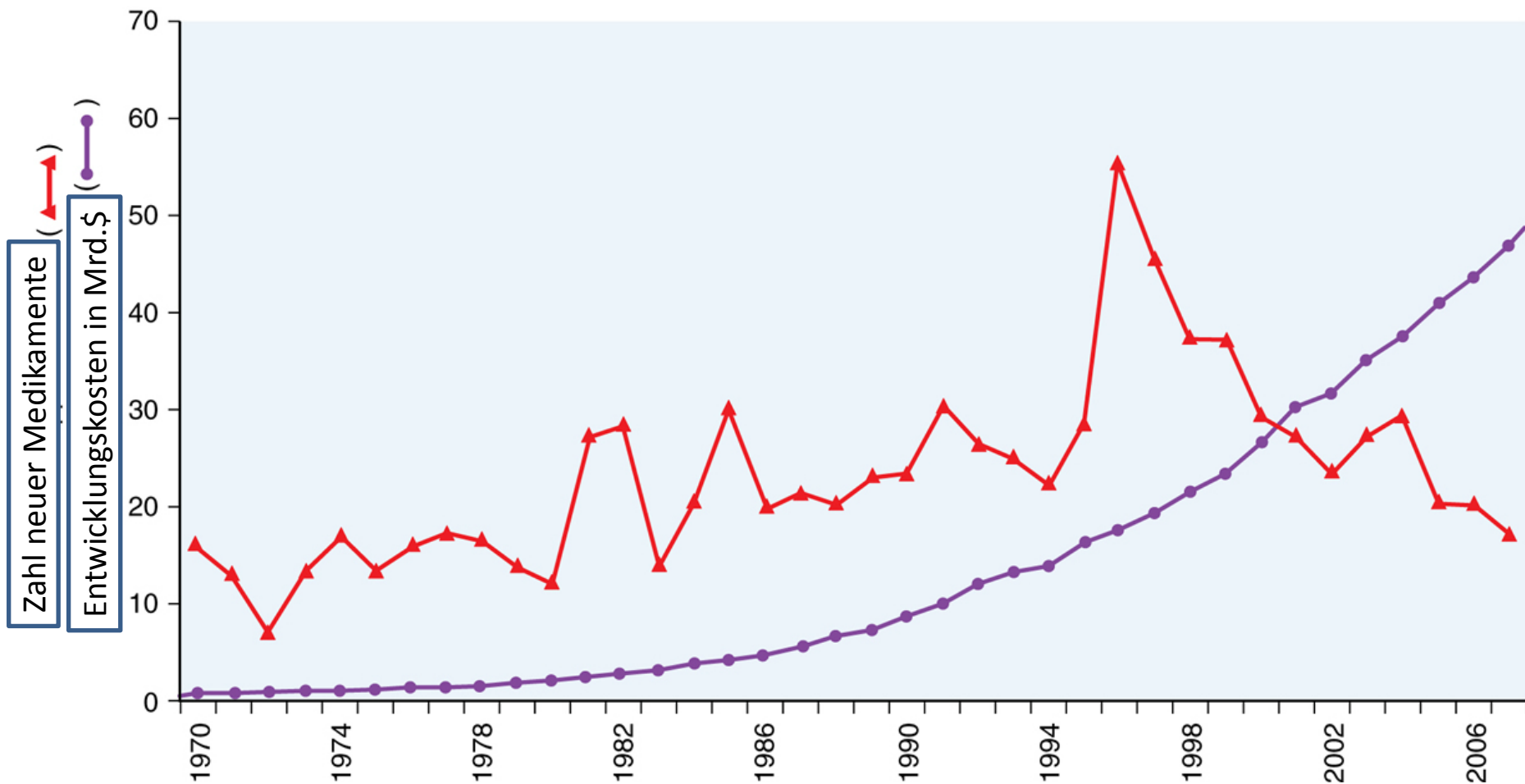
Phase IV

- **Behandlung vieler tausend Patienten nach der Zulassung des neuen Medikaments**
- **Geprüft werden Auftreten seltener Nebenwirkungen, Interferenz mit anderen Medikamenten in der normalen Praxis**
- **Dauer unlimitiert**

Probleme der Arzneimittelentwicklung aus Sicht der Industrie

- **Hoher Regulierungsgrad**
- **Ausserordentlich hohe Kosten**
- **Lange Dauer der vorgeschriebenen Untersuchungen
reduziert die Dauer des Patentschutzes**

Neue Medikamente und ihre Entwicklungskosten (USA)



Interessen der beteiligten Parteien bei der klinischen Arzneimittelprüfung

Industrie: Optimierung von Umsatz und Gewinn

Studienärzte: Publikationen mit positivem Ergebnis in
wichtigen Zeitschriften

Ärzte in der Praxis: Objektive Informationen über neue
Arzneimittel

Patienten: Sichere und wirksame Arzneimittel mit möglichst
wenig Nebenwirkungen

Probleme der klinischen Arzneimittelprüfung

- 1. Klinische Studien werden zu 80% ausschliesslich von der pharmazeutischen Industrie finanziert.**
- 2. Die Studiendaten sind sehr oft völlig unter der Kontrolle der Industrie. Die Publikation der Ergebnisse wird von der Industrie gesteuert.**
- 3. Die ärztlichen Forscher, die klinische Prüfungen durchführen, können leicht in Interessenkonflikte geraten, wenn ihre Forschung (oder ihr persönliches Einkommen) von der Industrie finanziell abhängig ist.**

Wichtigste Ursachen ethischer Konflikte bei der Arzneimittelentwicklung auf Seiten der Industrie

Konflikte zwischen wirtschaftlichen Interessen und medizinischer Notwendigkeit

- bevorzugte Entwicklung von umsatzstarken Medikamenten
- generelle Kommerzialisierung klinischer Studien
- von der Industrie gelenkte Publikationen

Kommerzialisierung klinischer Studien

CRO = Contract Research Organisation

(Organisation für Auftragsforschung)

➔ *Offshoring klinischer Studien*

(etwa 1000 Firmen mit etwa 25 Milliarden \$ Umsatz)

PPO = Publication Planning Organisation

(Organisation für die Planung von Veröffentlichungen)

➔ *Ghost planning und Ghost writing*

(etwa 50 Firmen)

Aus dem Internetauftritt einer grossen CRO:

Covance is one of the world's largest and most comprehensive drug development services companies with more than 11,000 employees in 60 countries. Through its [lead optimization](#), [nonclinical](#), [clinical](#) and [commercialization](#) services, **Covance has helped pharmaceutical and biotech companies develop one-third of all prescription medicines in the market today.**

[Xcellerate[®]](#)

[Shorten the Road to Successful Clinical Trials](#)

[Learn how](#)

Vorteile von CRO's für die pharmazeutische Industrie

- **Verschiebung der Verantwortung**
- **Schnellere Datensammlung und bessere Terminplanung**
- **Studienplanung, Patientendaten und Publikationsrechte völlig unter der Kontrolle des Sponsors**
- **Grosse internationale Patienten und Probandenbasis**
- **Grosses Netzwerk von kooperierenden Ärzten und Spitälern**
- **Anders als akademische Forscher sind CRO's nur dem Sponsor verpflichtet**

Was macht klinische Studien in Entwicklungsländern attraktiv?

- **Schnellere Rekrutierung nicht vorbehandelter Patienten**
- **Dienstleistungen von Prüfern und Spitälern preisgünstig**
- **Staatliche Regulierung und Kontrolle weniger eng**
- **Rechtsstellung der Patienten bei Haftungsfragen eher schwach**
- **Entschädigungen für Patienten im Schadenfall bleibt gering**

Drei wichtige ethische Prinzipien für Studien an Probanden und Patienten

- 1. Respekt für die Persönlichkeit der Probanden:**
Aufklärung über Zweck, Gefahren und Risiken (Informed Consent)
- 2. Gerechtigkeit:**
Lasten und Nutzen der Forschung gerecht verteilen
- 3. Nutzen:**
Der Wert des möglichen Erkenntnisgewinns muss das Risiko für die Probanden rechtfertigen

Dienstleistungen einer PPO

- **Plant und erstellt Publikationen in Zusammenarbeit mit firmeneigenen Autoren und der Vermarktungsabteilung (ghost management)**
- **Organisiert gesponserte Symposien**
- **Findet 'Meinungsführer' als Gastautoren von Originalpublikationen oder Übersichtsartikeln und als Referenten bei Fortbildungsveranstaltungen**

Publication planning services include:

Development of publication plans

Medical writing and editorial support,
including:

- original articles
- congress abstracts, slides, and posters
- meta-analyses
- systematic and other reviews
- brief communications/reports
- white papers

Literature searches

Development and management of supplement publications

Wirtschaftliche Interessen der Hersteller begünstigen

- **Einseitig optimistische Darstellung der Behandlungsergebnisse**
- **Verharmlosung der Nebenwirkungen**
- **Und damit die Irreführung der praktisch tätigen Ärzte ebenso wie der Patienten**

Finanzielle Interessenkonflikte bei ärztlichen Experten

- Forschungsgelder aus der Industrie**
- Beraterhonorare**
- Gastautoren bei der Publikation grosser Studien**

Können führen zu

- überoptimistischer Beurteilung neuer Medikamente**
- zweifelhaften Therapieempfehlungen**

In 88% der Fälle wird die geprüfte Substanz bei Industrie-gesponserten klinischen Studien positiv beurteilt, bei Industrie-unabhängigen Studien nur in 51%.

Aber: Das liegt gewöhnlich nicht an der Qualität der Studiendaten sondern an einer zu wenig objektiven Interpretation.

Einige Bedingungen kontrollierter klinischer Studien die die Vergleichbarkeit mit der Anwendung in der Praxis erschweren

- **Wichtige Patientengruppen sind gewöhnlich wenig oder gar nicht repräsentiert:**
 - Kinder
 - Schwangere (Frauen sind generell unterrepräsentiert)
 - über 70jährige
 - Patienten mit Begleiterkrankungen
- **Placebo als Vergleichssubstanz häufig ungeeignet**
- **Sehr variabler natürlicher Verlauf der meisten Krankheiten**
- **Subjektive Faktoren bei Patient und Arzt**

ALLHAT: Muster einer grossen, industrieunabhängigen Vergleichsstudie von Mitteln gegen Bluthochdruck zur Prävention von Cardiovasculären Erkrankungen und speziell von Herzinfarkten

- **Sponsor: National Institute of Health (NIH) USA**
- **Laufzeit: 1994-2002**
- **Beteiligt: 623 Spitäler**
- **Total 33357 Patienten, 55 Jahre und älter mit Bluthochdruck und wenigstens einem zusätzlichen Risikofaktor (z.B. Raucher)**
- **Mittlere Nachbeobachtungszeit 5 Jahre**

ALLHAT

Ein schon lange bekanntes wirksames Blutdruckmittel (Hygroton) wurde mit drei neueren viel gebrauchten Substanzen mit völlig unterschiedlichen Wirkungsmechanismen verglichen.

Frage: Welches Mittel ist am besten zur Erstbehandlung eines Bluthochdrucks geeignet?

Antwort: Das älteste (und billigste) Präparat . Keine der neueren Substanzen wirkt besser, aber eine erwies sich überraschenderweise für die Therapie als ungeeignet, weil sie das Risiko für eine Verengung der Herzkranzgefäße, eine Herzinsuffizienz oder einen Schlaganfall erhöhte.

Was ist los mit den Psychopharmaka? Ergebnisse neuerer Industrie-unabhängiger Studien

- Praktisch alle **Antidepressiva** sind bei vielen Formen der depressiven Verstimmung nur wenig besser wirksam als ein Placebo. Bei akuten Schüben einer schweren endogenen Depression sind sie allerdings sehr wertvoll. Eine Dauerbehandlung ist in den meisten Fällen wenig wirksam.
- Trotz gegenteiliger Behauptungen sind neuere **Antipsychotika** der sog. '2. Generation' bei Schizophrenie (mit ein- oder zwei Ausnahmen) nicht besser wirksam als Medikamente der '1. Generation'. Die individuellen Substanzen unterscheiden sich allerdings in ihren Nebenwirkungen.

Reviews and Overviews

Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics

Stephan Heres, M.D.; John Davis, M.D.; Katja Maino, M.D.; Elisabeth Jetzinger, M.D.; Werner Kissling, M.D.; Stefan Leucht, M.D.

Am J Psychiatry 2006;163:185-194

Der Fall Avandia (Rosiglitazon) und GlaxoSmithKline

- 1998 In den USA als neues Mittel gegen Altersdiabetes zugelassen
- 1999 Verdacht auf Herz-Kreislaufprobleme. Firma startet Einschüchterungsversuch.
- 2004 Keine Reduktion des Todesfallrisikos bei Diabetikern. Glaxo diskutiert intern die kardiovaskulären Nebenwirkungen als Ursache.
- 2007 Analyse aller Publikationen zu Avandia zeigt Anstieg des Todesfallrisikos um 43%. Firma versucht Studie zu relativieren.
- 2010 Senatsanhörung wegen Fehlinformationen und Marktmanipulation durch Glaxo. Einschränkung der Zulassung in den USA. Marktrückzug in Europa. Glaxo verliert über 3 Milliarden Umsatz.
- 2012 Glaxo verspricht künftig alle klinischen Studien öffentlich zugänglich zu machen.

Illegale Arzneimittel-Werbung

Pharmakonzern zahlt drei Milliarden an USA

zuletzt aktualisiert: 02.07.2012 - 18:44

New York (RPO). Der britische Pharmakonzern GlaxoSmithKline (GSK) zahlt in den USA eine Rekordstrafe von rund drei Milliarden Dollar (2,4 Milliarden Euro). Im Gegenzug würden Ermittlungen gegen das Unternehmen wegen illegaler Arzneimittel-Werbung, des Verschleierns von Angaben zur Medikamentensicherheit und zu falschen Preisangaben eingestellt, erklärte das Justizministerium in Washington am Montag.

Der Fall Tamiflu (Oseltamavir) und Roche

- **1999 Markteinführung als Medikament gegen Grippeviren. Krankheitsdauer wird um etwa einen Tag verkürzt.**
- **2003 Eine Übersichtsarbeit von Roche-Autoren behauptet Tamiflu schütze vor Grippekomplikationen (z.B. Lungenentzündung). Die Arbeit stützt sich auf 10 klinische Studien, von denen aber nur 2 veröffentlicht sind.**
- **2005/9 Als Vorsichtsmaßnahme gegen Vogelgrippe resp. Schweinegrippe beginnen mehrere Regierungen grosse Mengen von Tamiflu einzulagern.**
- **2007/8 Zunehmende Zweifel an der Wirksamkeit von Tamiflu bei Grippekomplikationen und Infektionsübertragung. In den USA wird Roche untersagt, mit solchen Behauptungen zu werben. Verdacht auf Neuropsychiatrische Nebenwirkungen.**
- **2012 Zweifel an der Wirksamkeit nicht ausgeräumt. Roche verweigert unabhängigen Forschern nach wie vor den Zugang zu den Patientendaten der 8 unveröffentlichten Studien.**

Editorial

Arzneimittelforschung: Marketing vor Evidenz, Umsatz vor Sicherheit

Dtsch Arztebl Int 2010; 107(16): 277-8

David Klemperer

Evidenz = Wirkungsnachweis

Wie kann die Objektivität der Information über Arzneimittel verbessert werden?

- Mehr Studien der Phase IV aus Industrie-unabhängigen Mitteln finanzieren
- Offenlegung von Interessenkonflikten bei Autoren wissenschaftlicher Veröffentlichungen
- Generelle Registrierung aller klinischen Arzneimittelstudien
- Offenlegung der Zuwendungen von Firmen an Ärzte
- Verzicht auf Industrie-gesponserte Fortbildungsveranstaltungen

Organisationen für die neutrale Bewertung von Nutzen und Risiko verschiedener Heilverfahren

- **England: NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence)
- **Deutschland: IQWiG** (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
- **USA: PCORT** (Patient-Centered Outcomes Research Institute)
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

Schlussfolgerungen

- 1. Die Beurteilung neuer Medikamente ist häufig durch Interessenkonflikte, sowohl auf Seiten der Industrie wie auf Seiten der Ärzte, verzerrt und irreführend**
- 2. Keine Arzneimittelreklame ist objektiv – es lohnt sich aber eine Suche nach verlässlichen Informationen auf dem Internet (z. B IQWIG, gutepillen-schlechtepillen)**
- 3. Nicht jedes neue Medikament ist besser als die bisher verfügbaren, aber immer deutlich teurer.**

Schlusswort I

Milos Regel (modifiziert):

**Die meisten Krankheiten bessern sich auch ohne
Medikament.**

**Viele Krankheiten, die sich ohne Medikament nicht
bessern, werden auch mit einem Medikament nicht besser.**

**Medizinische Kunst besteht darin solche Krankheiten zu
erkennen, bei denen eine Medikament wirklich hilft.**

Schlusswort II

Despite the growing list of powerful pharmaceuticals to treat high blood pressure and cholesterol problems, and the ubiquitous adverts proclaiming their success, the most effective treatment might not be found in a pill but in a pair of running shoes and a salad.

K. Gammon Nature 493, 515, 2013

Trotz der wachsenden Liste hochwirksamer Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck und Cholesterinproblemen und der allgegenwärtigen Erfolgsversprechen in Anzeigen, ist die wirksamste Behandlung möglicherweise keine Tablette, sondern ein Paar Sportschuhe und ein Salat.

Neutrale und kritische Informationen zu Medikamenten im Internet

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

<http://www.gesundheitsinformation.de/>
(IQWiG)

<http://gutepillen-schlechtepillen.de/>

<http://www.swissmedic.ch/>

Massnahmen zur Umsatzsteigerung nach Zulassung

- **Ausdehnung des Indikationsbereichs**
 - Steigerung des Krankheitsbewusstseins
 - Einsatz ausserhalb des Indikationsbereichs
- **Verzögerung der Markteinführung von Generika nach Patentablauf. Beispiel: Clopidogrel**
- **‘Lifetime Management’**
- **Verhinderung kritischer Publikationen (wenn möglich).
Beispiel: Thieme-Skandal**
- **Unterwanderung von Patientenforen im Internet**
- **Spezialrabatte für Spitäler und Ärzte**

Unerwartete neue Indikationen für alte Medikamente

Lonolox, ein Mittel gegen Bluthochdruck

➡ **Haarwuchsmittel (Regaine)**

Avastin, ein Krebsmittel

➡ **Mittel gegen Altersblindheit**

MabCampath, ein Mittel gegen Leukämie

➡ **Mittel gegen multiple Sklerose (Lemtrada)**