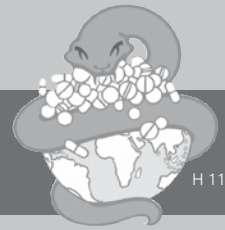


PHARMA-BRIEF

Rundbrief der BUKO Pharma-Kampagne

Mitglied von Health Action International

ISSN 1618-4572



H 11838

Pilotprojekt gescheitert –weiter so? EMA hält an Schnellzulassung fest

Die europäische Arzneimittel-Kontrollbehörde EMA bereitet ein neues Zulassungsverfahren vor, das Medikamente auf Basis einer dünnen Wissensbasis schneller auf den Markt bringen soll. Die EMA hat jetzt eine Auswertung des Pilotprojekts veröffentlicht, die mehr Fragen aufwirft als sie beantwortet. Globale Standards der Arzneimittelsicherheit sind in Gefahr.

Das Adaptive pathways (AP) genannte Modell wurde in einer pharmagesponserten US-Denkfabrik unter maßgeblicher Beteiligung von Hans-Georg Eichler, dem Chef für Humanarzneimittel bei der EMA gemeinsam mit Pharmamanagern, Wissenschaftlern und einigen Mitarbeitern von Behörden anderer Länder erarbeitet (wir berichteten¹).

Worum geht es?

Grundgedanke von AP ist, neue Arzneimittel weniger geprüft zuzulassen, damit Hersteller schneller Geld verdienen und die PatientInnen rascher Zugang zu den Mitteln bekommen. Weitere Erkenntnisse sollen dann in der praktischen Anwendung gewonnen werden.

Der Haken an der Sache ist aber, dass man schon heute oft nicht weiß, ob neue Mittel tatsächlich einen greifbaren Nutzen für die Erkrankten bieten und wirklich sicher sind. Faktisch bedeutet AP, die bisherigen (unzureichenden) Standards für die Zulassung aufzugeben, die – manche erinnern sich noch – nach der Thalidomid-(Contergan®) Katastrophe Anfang der 1960er Jahre eingeführt wurden, um die Bevölkerung vor Arzneimittelschäden zu schützen.

Pokern mit PatientInnen?

Die Grundannahme von AP lautet, dass es „vielversprechende“ Wirkstoffe gibt, die zu spät bei den PatientInnen ankommen. Es soll deshalb möglich werden, Mittel bereits auf den Markt zu bringen, wenn nur Phase II-Studien² durchgeführt wurden. Doch nur die Hälfte aller Medikamente, die nach Phase II erfolversprechend erscheinen, schaffen es auch durch die derzeit für die Zulassung notwendigen Phase III-Studien. Mit anderen Worten: Es steht 50:50 dass solche Mittel gefährlich, unwirksam oder beides sind.³ Auch wenn die Erfinder von AP nicht müde werden zu betonen, dass es nicht um die Absenkung von Sicherheitsstandards geht, ist offensichtlich das Gegenteil der Fall.

Dass wesentliche Erkenntnisse bei AP erst nach der Zulassung gewonnen werden sollen, bedeutet nicht nur höhere Risiken für die PatientInnen. Das Verfahren wälzt außerdem Kosten auf die Allgemeinheit ab, die bisher die Hersteller tragen mussten: In klinischen Studientragen die Hersteller die Behandlungskosten, nun werden sie den Krankenkassen aufgebürdet.

Wen interessieren Gesetze?

Obwohl rechtliche Grundlagen fehlen, hat die EMA 2014 ein Pilotprojekt

Liebe LeserInnen,

Arzneimittel können helfen, aber auch schaden. Den ersten Schritt machen die Zulassungsbehörden. Ist das Verhältnis von Nutzen und Schaden günstig? Keine einfache Entscheidung, aber dringend notwendig, um PatientInnen zu schützen. Wir berichteten wiederholt von Versuchen, die Balance in Richtung der Interessen der Pharmaindustrie zu verschieben. Auch wenn Auswertung des neuesten Pilotprojekts der EMA mehr Fragezeichen denn Antworten aufwirft, möchte die Behörde einfach so weitermachen (siehe links). Das geht auf Kosten der PatientInnensicherheit nicht nur bei uns, sondern auf der ganzen Welt. Denn die Standards werden (leider) immer noch in der EU und den USA gesetzt. Kein Mensch kann sich schlecht geprüfte und teure Medikamente leisten. Für alle, die in ärmeren Weltregionen leben, gilt das erst recht.

Ihr

Jörg Schaaber

Inhalt

Antibiotikaresistenz5

Die Rolle von ÄrztInnen

Öffentliche Forschung7

Ein Appell an die Regierung



zu Adaptive pathways (AP) gestartet. Das Problem: Das Verfahren setzt bewusst niedrigere Sicherheitsstandards als die derzeitigen Gesetze zulassen. Es macht außerdem eine Erkenntnisgewinnung nach der Zulassung notwendig, für die es keine rechtlichen Regelungen gibt. Insofern ist die Umbenennung des ursprünglich Adaptive licensing (AL, adaptive Zulassung) genannten Verfahrens in Adaptive pathways reine Augenwischerei.⁴

Viel später als angekündigt, hat die Behörde nun eine Auswertung der Erfahrungen veröffentlicht.⁵ Aber wer sich konkrete Daten erhofft hat, wird enttäuscht: Das Meiste bleibt im Dunkeln, um „Geschäftsgeheimnisse“ zu schützen. Weder erfährt man etwas über die konkreten Wirkstoffe noch über die beteiligten Hersteller (mit einer Ausnahme). Lediglich zu einer Gentherapie gegen die Blutkrankheit Thalassämie gibt es einen dürren wenig aussagekräftigen Absatz. Das aber nur, weil der Hersteller seine Teilnahme an dem Pilotprojekt selbst öffentlich gemacht hat. Trotz der dürftigen Informationen kann man die Resultate nur als Desaster auf der ganzen Linie deuten.

Hersteller bewarben sich mit 62 Produkten um die Teilnahme, zu 18 wurden ausführlichere Diskussionen mit dem Hersteller unter Beteiligung von Arzneimittelbewertungs-Agenturen (HTA) durchgeführt, letztlich kamen nur 6 Wirkstoffe in das beschleunigte AP-Verfahren.

Erstes Indiz des Scheiterns ist, dass selbst nach Einschätzung der EMA für die meisten Kandidaten keine akzeptablen Daten vorlagen, was die geringe Zahl der letztlich ausgewählten Wirkstoffe erklärt: „Die meisten Pläne blieben vage, was den Zweck der Sammlung von Real world data zur Ergänzung von randomisierten klinischen Studien angeht. Und was die praktischen Elemente zur Umsetzung angeht, enthielten die eingereichten

Vorschläge unzureichende Angaben zur Verbesserung des Sicherheitsprofils und sogar noch weniger, in welchem Umfang die Wirksamkeit in der Zeit nach der Zulassung bestätigt oder weiter gesichert werden kann. Eine kritische Diskussion über die Qualität der nach der Zulassung zu sammelnden Daten, das Potenzial für Verzerrungen der Ergebnisse und die Vertrauenswürdigkeit der Daten fehlte.“⁵

Darüber hinaus erschienen viele der eingereichten Wirkstoffe laut EMA auch für die bereits existierenden beschleunigten Zugangswege⁶ geeignet. Also bleibt zweifelhaft, ob ein weiteres beschleunigtes Verfahren überhaupt nötig ist.

Wunsch oder Wirklichkeit?

Es geht bei AP nicht nur um weniger und kürzere Studien, auch die Kriterien, was als erfolgversprechend gilt, um eine Zulassung zu erreichen, werden aufgeweicht. So sollen statt „harter Endpunkte“ wie längeres Überleben oder eine deutlich Verringerung von Krankheitssymptomen „Surrogate“ wie die Verbesserung von Laborwerten eine noch größere Rolle spielen.

Welch absurde Folgen dieses neue Paradigma haben kann, wird an einem von den AP-Erfindern selbst genannten Beispiel deutlich:⁸ Bei der Alzheimer-Erkrankung sei es den Firmen nicht zuzumuten, Studien in der erforderlichen Länge von 15-20 Jahren durchzuführen. Deshalb müsse man Studien erlauben, die nicht validierte Surrogate testen.⁷ Ob diese wirklich ein Indikator dafür sind, dass sich die Krankheit bessert, werde man erst nach vielen Jahren wissen. Bis dahin haben die Hersteller auf jeden Fall viel Geld verdient. Ohne dass man weiß, ob den PatientInnen auch tatsächlich geholfen wurde – oder ob man ihnen nur Schaden zugefügt hat.

Wie reell ist „Real world data“

Die wichtigste Frage ist aber, ob die bei AP vorgeschlagene Art der Ge-

winnung von weiteren Erkenntnissen nach der Zulassung überhaupt sinnvoll ist. Was von der EMA euphemistisch „Real world data“ genannt wird, ist nicht klar definiert. Laut Eichler und KollegInnen: „Alle Ausprägungen von nicht-randomisierten Beobachtungsstudien.“⁸ Laut EMA „Daten von Beobachtungen aus der klinischen Routinepraxis, die vorausgeplant oder nachträglich gesammelt werden. Real world data kann aus vielen Quellen stammen, einschließlich PatientInnenregister, elektronischen Krankenakten und Beobachtungsstudien.“⁵ Letztere Definition stammt übrigens aus einem Public Private Partnership: In „Adapt Smart“ sitzt die EMA mit zahlreichen Firmen, Pharma Consulting Agenturen, zwei industrienahen Patientenorganisationen, zwei nationalen Behörden und dem englischen NICE zusammen. Auch die Denkfabrik, in der das Adaptive Pathways Projekt ausgedacht wurde, ist mit von der Partie.⁹ Eine subtile Art, die öffentliche Debatte zu beeinflussen.

Wissenschaft sieht es kritisch

Nicht alle sehen die Möglichkeiten von Real world data so positiv wie die EMA. WissenschaftlerInnen warnen davor, die Zuverlässigkeit von im Behandlungsalltag gewonnenen Daten zu überschätzen. Hemkens und KollegInnen verglichen positive Ergebnisse zur Behandlung 16 Krankheitsbildern, die auf im Klinikalltag erhobenen Daten basierten mit den Ergebnissen von klinischen Studien, die zur selben Fragestellung anschließend durchgeführt wurden. Der Einfluss auf die Sterblichkeit wurde durch die Routedaten im Schnitt um 31% überschätzt. Vielfach blieb von dem angenommenen positiven Effekt nichts übrig.¹⁰

Ein anderes bekanntes Beispiel ist die Hormontherapie in den Wechseljahren: Erst eine große kontrollierte Studie konnte zeigen, dass der versprochene Nutzen nicht existierte und der Schaden sogar überwog.



Auch von Arzneimittelbewertungsagenturen (HTA) gibt es grundlegende Kritik. Das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) äußerte sich früh kritisch und veranstaltete 2015 ein eigenes Symposium zum Thema Real world data.¹¹

Selbst die Industrie scheint bei Real world data noch zu schwimmen. So merkt die EMA an: „Die meisten Firmen waren zu einem Zeitpunkt, an dem sie noch nicht wissen, ob ihr Produkt sich als effektiv erweisen wird, noch nicht in der Lage, ihre Versuchspläne zu Real world data oder Nutzenversprechen im Detail zu beschreiben.“⁵

Mehr Erkenntnisse wichtig

Keine Frage, auch nach der Zulassung müssen weitere Erkenntnisse über neue Arzneimittel gewonnen werden. Aber weder hat die EMA ein Rezept dafür, wie das besser zu bewerkstelligen ist, noch können unzuverlässigere Daten aus Beobachtungsstudien die Erkenntnissicherheit des wissenschaftlichen Goldstandards – verblindeten randomisierten klinischen Studien – erreichen.

Keine Sicherheit

In vielen Papieren zu AP wird betont, dass bei der PatientInnensicherheit keine Abstriche gemacht würden. Das ist aber nur ein Lippenbekenntnis. Wie schon erwähnt, lassen Phase II Studien (bei AP ausreichendes Kriterium für die Zulassung) keine zuverlässige Abschätzung von Nutzen und Schaden zu. Aber auch in den Papieren der AP-Befürworter finden sich Hinweise auf zusätzliche Risiken: „Weil die Zahl der Versuchspersonen kleiner ist [...], ist das Wissen über die Sicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung geringer“ als bei normalen Verfahren.⁸ „Ein wichtiges Merkmal von AL ist die stärkere Betonung eines höheren Grads an Ungewissheit, der PatientInnen und BehandlerInnen kommuniziert werden muss.“⁸

Während in dem ersten Papier zu AP sogar die Rede davon war, dass man bei der Schnellzulassung die Hersteller von Haftung bei Arzneimittel-schäden freistellen müsse,¹⁷ wird das in neueren Veröffentlichungen nicht mehr erwähnt. Heftige Proteste von Fachleuten, Patientengruppen und Verbraucherschützern mögen dazu beigetragen haben. Ob der Vorschlag damit endgültig vom Tisch ist, bleibt wie vieles anderes unklar.

Rolle der PatientInnen

Im ersten Papier zu AP wird der Wunsch von PatientInnen nach schnellerem Zugang zu neuen Medikamenten nur als Rechtfertigung für den Vorschlag gebraucht, PatientInnen selbst waren an der Erstellung des Konzepts nicht beteiligt, aber dafür reichlich Pharmaindustrie.^{1,17}

Eichler zitiert als Kronzeugen aber gern einen namentlich nicht genannten Patientenvertreter auf dem HTAi-Kongress¹² 2014: „Das sicherste Medikament, das sich keiner leisten kann oder das zu spät kommt, nützt dem Patienten nichts.“^{8,13} Das wortgleiche Zitat findet sich in einem Vortrag von Mark Skinner im Jahr 2015, der dort für die US-National Federation of Hemophilia sprach.¹⁴ Hauptberuflich arbeitet Skinner allerdings als Präsident und Geschäftsführer der Consultingfirma „Institute for Policy Advancement“,¹⁵ zu deren Kunden auch die Pharmaindustrie gehört.¹⁴ In dieser Rolle – und nicht als Patientenvertreter – sprach Skinner auch auf dem HTAi-Kongress 2014 zum Thema „HTA and Adaptive Pathways to Patients“.¹⁶

Eine eher undankbare Rolle kommt PatientInnen allerdings bei der praktischen Umsetzung von AP zu. Sie sollen der Zulassung von unzureichend geprüften Arzneimitteln den Segen geben: „Die ausdrückliche und reproduzierbare Beteiligung von PatientInnen soll den Behörden und den Kostenträgern die Entscheidung erleichtern, den Zugang zu einem Medikament

bei einem vorhandenen Level an Unsicherheit zu gewähren, weil das [die Beteiligung von PatientInnen] der Entscheidung Legitimität und öffentliche Akzeptanz verleiht.“⁸

Patientenvertreter nahmen auch ein einigen Diskussionen im Rahmen des EMA-Pilotprojekts zu AP teil. Wer beteiligt war und welche Rolle sie spielten, darüber erfährt man praktisch nichts.

Ausnahme oder Regel?

Ursprünglich wurde Adaptive licensing zwar vor allem als Ausnahmemodell für Behandlungslücken propagiert, aber gleichzeitig langfristig als „die gegenüber dem gegenwärtigen Zulassungsparadigma zu bevorzugende Alternative“ bezeichnet, das „die Vorteile der Medikamentenentwicklung und wissenschaftsbasierte Regulierung für PatientInnen und öffentliche Gesundheit maximiert.“¹⁷ Nach öffentlicher Kritik ruderte die EMA 2016 zurück: „Das Konzept Adaptive pathways ist nicht auf alle Medikamente anwendbar, sondern nur für Medikamente, die voraussichtlich Hilfe für eine Patientenpopulation mit ungedecktem medizinischen Bedarf verspricht und das den Kriterien von Adaptive pathways genügt.“⁵

Doch wie genau „ungedeckter medizinischer Bedarf“ definiert ist, bleibt unklar. Vor allem aber wird, wenn AP erst einmal eingeführt ist, eine Anwendung des Verfahrens auf andere Medikamente kaum mehr zu stoppen sein.

Es geht ums Geld

Der Verband der forschenden Arzneimittelunternehmen (VFA) behauptet: „Da bei MAPPs die ersten Zulassungen für tendenziell sehr kleine Patientengruppen ausgesprochen werden und bis zum Erreichen einer Zulassung für das volle Patientenpotenzial möglicherweise sogar mehr Evidenz erarbeitet werden muss als heute, ist das Programm klar an me-



dizinischen Zielen ausgerichtet und kein ökonomisches Entgegenkommen gegenüber den Unternehmen.“¹⁸ Das klingt in den zentralen Papieren zu AP aber ganz anders: „Die potenziellen Vorteile für die Hersteller wären ein früher Einkommensfluss als bei konventionellen Zulassungswegen und weniger teure und kürzere klinische Studien.“¹⁷

Und die Kostenträger?

Ganz wichtig bei AP ist die Beteiligung der Institutionen, die letztlich für die Medikamentenkosten gerade stehen, wie hierzulande die Krankenkassen. Denn was nützt den Herstellern eine schnellere Zulassung, wenn die Erstattung nicht gesichert ist? Die Beteiligung von Arzneimittelbewertungsagenturen (HTA) ist also zentral. Bei dem Pilotprojekt der EMA machten aber nur einige mit. Das deutsche IQWiG lehnt eine Beteiligung ab, weil es Real world data schlicht für ungeeignet hält, um den patientenrelevanten Nutzens von Arzneimitteln sicher beurteilen zu können.¹⁹ Auch wenn Hans-Georg Eichler von der EMA auf dem IQWiG-Symposium zu Real world data¹¹ selbst einen Vortrag hielt und ihm die kritische Haltung der deutschen Bewertungsagentur kaum entgangen sein kann, taucht im EMA Abschlussbericht zum Pilotprojekt kein Wort davon auf, dass sich HTA-Agenturen ablehnend zu AP äußerten. Erwähnt wird lediglich, dass der Arbeitsaufwand für die beteiligten HTAs sehr belastend war.

Im August dieses Jahres meldeten sich nun Bewertungsagenturen und Kostenträger aus 19 europäischen Ländern mit einer kritischen Stellungnahme zu Wort.²⁰ Sie stellen viele Grundannahmen von AP in Frage. So bezweifeln sie, dass randomisierte klinische Studien künftig immer weniger geeignet seien, Erkenntnisse zu gewinnen.

Ein wesentliches Element von AP ist die Zulassung zunächst für eine kleine

klar definierte Gruppe von PatientInnen. Doch gebe es außerhalb von klinischen Studien überhaupt keine sichere Möglichkeit, die Verschreibung an andere PatientInnen zu unterbinden. Zumal die Hersteller es verstehen, selbst bei neuen Medikamenten ohne jeden Zusatznutzen hohe Verschreibungszahlen zu erzielen. Selbst bei klaren Risiken für bestimmte PatientInnengruppen werden diese trotzdem zur Zielgruppe des Marketings.

Auch die Behauptung von AP, durch kleinere und kürzere Studien würden die Medikamente billiger, wird bestritten. Schließlich hätten die gegenwärtigen Preise auch nichts mit den tatsächlichen Entwicklungskosten zu tun, sondern die Hersteller setzten extrem hohe Preise auf dem Markt durch.

AP auch jenseits des großen Teichs

In den USA, wo das Konzept AP entwickelt wurde, hat es ebenfalls Eingang in die politische Debatte gefunden. Mit dem 21 Century Cures Act soll nicht nur mehr Geld für die medizinische Forschung bereitgestellt werden, die Konservativen wollen, dass die FDA²¹ künftig Arzneimittel auch auf Basis von „klinischen Erfahrungen“ zulassen kann. Das geht selbst dem nicht gerade als industrie feindlich geltenden neuen FDA-Chef Robert M Califf zu weit: „Es ist wichtig zu erkennen, dass dieser Gesetzesvorschlag, wenn der nicht sorgfältig ausgearbeitet wird, die FDA und die amerikanischen PatientInnen bedeutende Risiken aussetzen könnte. [...] Innovative Therapien sind für die PatientInnen nicht nützlich, wenn sie nicht funktionieren, oder schlimmer noch, Schaden anrichten. Wir müssen die richtige Balance zwischen schnellem Zugang und guter Wissenschaft wahren.“²² Der Politologe Daniel Carpenter von der Harvard University, der seit langem zur FDA forscht, wird noch deutlicher: „Dieser Teil des Gesetzes droht uns mehr als ein Jahrhundert zurückzuwerfen. Ich

nenne es den '19th Century Fraud Act.'“^{23,24}

Konsensfabrikation

Ein oft übersehender Aspekt der Debatte um AP ist die Genese des Projekts. Treibende Kraft ist sicherlich die pharmazeutische Industrie mit ihren Gewinninteressen. Durch die frühe Einbeziehung von MitarbeiterInnen aus Zulassungsbehörden wurde eine Veränderung der regulativen Praxis durch die Hintertür geschickt eingefädelt, ohne dass das Europäische Parlament, die EU-Kommission und die Öffentlichkeit beteiligt waren.

Fatal ist aber auch die Verwicklung gesellschaftlicher Akteure mit unterschiedlichen Zielsetzungen bei der Umsetzung von AP. Das Konzept sieht eine frühe Einbeziehung der beteiligten Akteure (Kostenträger, Patienten) vor, die in einem Aushandlungsprozess mit dem Hersteller die Bedingungen der Zulassung und Erstattung festlegen sollen. Statt klarer Aufgabenteilung: dort Entwicklung und Herstellung der Produkte, hier Überprüfung der Wirksamkeit der Sicherheit, droht eine Konsensfabrikation (Engineering of consent²⁵) – Kollusion statt Kontrolle.

Zugang versus Evidenz?

Eichler und KollegInnen sprechen bei AP von einem „Zugang versus Evidenz Problem“.⁸ Das ist aber ein Widerspruch, den die Protagonisten selbst gezielt aufbauen, um die Absenkung von Sicherheitsstandards zu rechtfertigen. In der EU und den USA drohen Standards der Arzneimittelsicherheit aufgeweicht zu werden, die für die ganze Welt von Bedeutung sind. (JS)

- 1 Pharma-Brief (2016) Schneller, höher, weiter? Nr. 3, S. 2
- 2 Phase II: Erste Studien kurzer Dauer zur Wirksamkeit und Dosisfindung, meist ohne Vergleichsgruppe
- 3 Davis C et al. (2016) "Adaptive pathways" to drug authorisation: adapting to industry? *BMJ*; 354, p. i4437
- 4 EMA (2014) Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project.
- 5 EMA (2016) Final report on the adaptive pathways pilot. 28 July www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf



- 6 Es existieren bereits fünf Verfahren: compassionate use (Nutzung von noch nicht zugelassenen Medikamenten in hoffnungslosen Fällen), orphan drug regulation (geringere Studienanforderungen für seltene Krankheiten), conditional marketing authorisation (Zulassung unter Auflagen, weil die Evidenz noch nicht ausreichend ist), marketing authorisation under exceptional circumstances (Zulassung trotz unzureichender Erkenntnisse, wenn sonst noch keine Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen)
- 7 Surrogate sind Ergebnisse, die nicht direkt eine Besserung von PatientInnen messen, sondern z.B. Laborwerte. Als validiert gelten Surrogate, wenn man nachweisen kann, dass sie tatsächlich den Einfluss des Medikaments auf den Krankheitsverlauf widerspiegeln.
- 8 Eichler H-G et al. (2015) From Adaptive Licensing to Adaptive Pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 97, p 234
- 9 ADAPT SMART is an enabling platform for the coordination of Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs) activities. MAPPs seeks to foster access to beneficial treatments for the right patient groups at the earliest appropriate time in the product life-span in a sustainable fashion. Adapt Smart (2016) <http://adaptsmart.eu> und <http://adaptsmart.eu/participants> [Zugriff 9.9.2016]
- 10 Hemkens LG et al (2016) Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and

- subsequent randomized trials: meta-epidemiological survey. *BMJ*; 352, p i493 www.bmj.com/content/352/bmj.i493
- 11 www.iqwig.de/de/veranstaltungen/herbst-symposium/symposium-2015.6883.html
- 12 HTAi, Health Technology International. Internationale Fachgesellschaft für Bewertung von Gesundheitstechnologien, bei der neben HTA-Agenturen und WissenschaftlerInnen auch zahlreiche Pharma-Firmen vertreten sind. Siehe Pharma-Brief (2015) Unter Einfluss. Nr. 6, S. 6
- 13 Angeblich stammt es von einer Satellitenveranstaltung, dem Industrieforum des HTAi-Kongresses 2014 in Washington D.C. Das lässt sich nicht überprüfen, weil die entsprechende Website derzeit nicht zugänglich ist.
- 14 Skinner MW (2015) What is a cure worth? www.wfh.org/docs/en/Events/Global_Forum2015/18.1_MSkinner_WFHGlobalForum_Oct2015.pdf [Zugriff 9.9.2016]
- 15 www.pcori.org/people/mark-w-skinner-jd [Zugriff 13.9.2016]
- 16 HTAi (2014) Programme flyer https://d10k7k7mywg42zcloudfront.net/assets/534c3b2ad6af681b78000025/14011_HTAi_Ad_Flyer_mar31D.PDF [Zugriff 13.9.2016]
- 17 Eichler H-G et al. (2012) Adaptive Licensing: Taking the

- Next Step in the Evolution of Drug Approval. *Clinical pharmacology & Therapeutics*; 91, p 426
- 18 VFA (2016) Adaptive Pathways – neue Wege zum zugelassenen Medikament www.vfa.de/de/medizin/forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/adaptive-pathways-neue-wege-zum-zugelassenen-medikament.html [Zugriff 12.9.2016]
- 19 www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/adaptive-pathways-ema-still-leaves-open-questions-unanswered.7492.html [Zugriff 9.9.2016]
- 20 Ermisch M et al. (2016) Payers' views of the changes arising through the possible adoption of Adaptive Pathways. *Frontiers in Pharmacology*; 7, p 305
- 21 US-Zulassungsbehörde für Arzneimittel
- 22 Califf RM (2016) Speech by Commissioner Robert M. Califf to the 2016 FDLI Annual Meeting www.fda.gov/NewsEvents/Speeches/ucm499475.htm
- 23 Betrugsgesetz
- 24 Silverman E (2016) Why we shouldn't trade a weakened FDA for more medical research funds. *StatNews* 17 May www.statnews.com/pharmalot/2016/05/17/nih-funding-fda-standards
- 25 Richter J (1996) Dialogue or engineering of consent? Geneva: IBFAN/GIFA www.gifa.org/wp-content/uploads/2016/05/Richter_2002_Dialogue_or_Engineering_of_Consent.pdf

Antibiotika-Resistenz

Was passiert in Deutschlands Arztpraxen?

Das Engagement gegen Antibiotika-Resistenzen erfordert viele verschiedene Maßnahmen. Wir befragten Dr. Jan Helfrich von der DAK-Gesundheit, worauf ÄrztInnen bei der Verschreibung von Antibiotika achten sollten.

Herr Helfrich, Ihre Krankenkasse hat 2014 den DAK-Antibiotikareport herausgegeben und dazu die Lage in Deutschland untersucht. Was läuft schief bei der Antibiotikaverordnung in unseren Arztpraxen?

Häufig werden Antibiotika bei viralen Infekten verschrieben, wo sie gar nicht wirken, beispielsweise bei Grippe.

Halten sich ÄrztInnen also nicht an die Leitlinien?

So ist es. In der Praxis herrscht Zeitdruck, und da ist es leichter ein Rezept auszufüllen und den PatientInnen damit in die Apotheke zu schicken, als ein ausführliches Beratungsgespräch zu führen. Auch wird den PatientInnen die Erwartungshaltung unterstellt, dass sie gerne ein Antibiotikum haben wollen. Sinnvoll wäre es natürlich, wenn der Arzt die PatientInnen aufklärt, wann Antibiotika sinnvoll sind und wann nicht.

Und wie sehen es die PatientInnen?

Da sehe ich tatsächlich eine gewisse Erwartungshaltung. Früher haben die Menschen eine Grippe eher ausgehalten und im Bett auskuriert – heute wird vom Arzt erwartet, dass er etwas macht. Also wird er am einfachsten ein Rezept ausstellen. Doch man kann Patienten durchaus überzeugen, dass sie dann eben kein Antibiotikum brauchen. Ein intensiver Arzt-Patient-Kontakt könnte viele Antibiotikaanwendungen vermeiden, dies wurde auch in Untersuchungen nachgewiesen.

Schlucken PatientInnen Antibiotika auch auf eigene Faust?

Natürlich kommt es vor, dass Patienten eine Antibiotikabehandlung zu früh stoppen und dann die Restbestände bei Bedarf in der Familie von Oma, Opa oder Tante verwendet werden. Aber ich glaube nicht, dass es ein flächendeckendes Problem ist.

Was wären Lösungswege, um die Verschreibungspraxis zu verbessern?



Dr. med. Jan Helfrich ist Arzt und Gesundheitsökonom (FH). Abteilungsleiter ambulante Leistungen und Vertragsmanagement bei der DAK-Gesundheit. Helfrich war Teilnehmer einer ExpertInnentagung von Universität Bielefeld und BUKO Pharma-Kampagne im Februar 2016, bei der die derzeitigen Aktionsprogramme zu Antibiotikaresistenz diskutiert wurden. Siehe www.bukopharma.de/index.php?page=antibiotikaresistenzen

Foto: Manfred Wigger /DAK



Das Bakterium (links) weiß sich zu wehren, das Antibiotikum hat kaum noch eine Chance. Mit vollem Einsatz war die Straßentheatergruppe Schluck & weg der Pharma-Kampagne vom 11.- 24.9.2016 von Münster bis München unterwegs. Das ganze Stück als Video: www.bukopharma.de >Straßentheater

Beispielsweise die ärztliche Fortbildung in diesem Bereich ausbauen?

Es ist wohl kein Nicht-Wissen der Ärzte, sondern vor allem ein unreflektiertes Verhalten. Deshalb ist eine persönliche Rückmeldung an den Arzt oder die Ärztin am wirksamsten: Welche Auffälligkeiten gibt es beim Verschreibungsverhalten? Was passt nicht zu den Leitlinien? In Skandinavien, wo die Daten staatlich zentral erfasst werden, hat man mit der Auswertung und der gezielten Rückmeldung gute Erfahrungen gemacht. Nicht strafen, sondern reflektieren!

Ist das in Deutschland auch möglich?

Hier bei uns dürften das aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen nur die Kassenärztlichen Vereinigungen. Sie haben alle relevanten Daten und können dem Arzt eine direkte Rückmeldung zu seinem Verschreibungsverhalten geben.

Es wird auch ein Ampelsystem zur Verschreibung diskutiert. Antibiotika der Kategorie „Grün“ dürfte jeder verschreiben, „rot“ nur mit einer bestimmten Fortbildung. Was halten Sie davon?

Sie spielen wohl darauf an, dass häufig Reserveantibiotika verschrieben werden, wo eigentlich ein Penicillin ausreichend wäre. Ich persönlich halte

so eine Ampel für wenig sinnvoll. Die würde im Alltag schnell ignoriert, und man macht weiter wie bisher. Die persönliche Rückmeldung bringt mehr, denn sie regt zur Reflektion an. Wenn die Rückmeldung auf Augenhöhe stattfindet ist das gut – von Fachleuten, die sagen: deine Verschreibung ist nach dem Stand der Wissenschaft nicht sinnvoll.

Wie kann man die Patientinformation verbessern?

Infomaterialien sind nur begrenzt wirkungsvoll. Man geht zum Arzt, weil man sich nicht gut fühlt und Hilfe sucht. In dem Fall denkt man nicht unbedingt daran, was man vorher in irgendeiner Broschüre gelesen hat. Da ist das persönliche Gespräch mit dem Arzt am wichtigsten. Eine tolle Sache ist hier das Bedarfsrezept. Der Arzt stellt ein Rezept aus und erklärt dazu: Wenn es Ihnen in drei Tagen nicht besser geht, dann gehen Sie damit zur Apotheke.

Das gibt beispielsweise den PatientInnen gerade vor dem Wochenende eine Sicherheit, selbst handeln zu können, wenn es notwendig ist. Studien zeigen, dass sowas die Gesundheits- und Krankheitskompetenz der Patienten stärkt. Und die Bedarfsrezepte werden häufig nicht eingelöst, also senkt man den Antibiotikaverbrauch.

Wer sind die wesentlichen Akteure, um aus dem derzeitigen Dilemma zu kommen?

Das sind eindeutig die Kassenärztlichen Vereinigungen. Sie haben die notwendigen Daten und sie können auf Augenhöhe mit den Ärzten kommunizieren. Die Krankenkassen können da eher wenig ausrichten. Ihnen wird gleich unterstellt, man wolle ja nur Geld sparen.

Was sind Ihrer Erfahrung nach dabei die größten Hürden?

Die Kassenärztlichen Vereinigungen könnten ihre Rolle wesentlich besser ausfüllen und mehr für die Qualitätssicherung tun. Das zeigt sich leider in vielen Bereichen. Weiteres Problem: In der deutschen Ärzteschaft ist die Dialogbereitschaft nur gering ausgeprägt, man tauscht sich nicht so gerne aus. Das funktioniert im angloamerikanischen Bereich besser.

Herr Helfrich, vielen Dank für das Gespräch!

Impressum

Herausgeberin: BUKO Pharma-Kampagne, August-Bebel-Str. 62, D-33602 Bielefeld,

Telefon 0521-60550
Telefax 0521-63789

pharma-brief@bukopharma.de

www.twitter.com/BUKOPharma

www.bukopharma.de

Verleger: Gesundheit und Dritte Welt e.V., August-Bebel-Str. 62, D-33602 Bielefeld

Redaktion: Jörg Schaaber (verantwortlich), Claudia Jenkes, Christian Wagner-Ahlf, Hedwig Diekwisch

Design: com,ma, Bielefeld

Druck: AJZ Druck und Verlag GmbH, Bielefeld

© copyright BUKO Pharma-Kampagne

Bezugsbedingungen:

Erscheinungsweise 10 Ausgaben jährlich. Einzelabo 22 €, Institutionen- oder Auslandsabo 42 €.

Für Mitgliedsgruppen der BUKO ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Daten der regelmäßigen Pharma-Brief-BezieherInnen werden mit EDV verarbeitet. An Dritte werden die Daten nicht weitergegeben.

Konto für Abos: DE23 4805 0161 0000 1056 01

Konto für Spenden: DE97 4805 0161 0000 1056 27

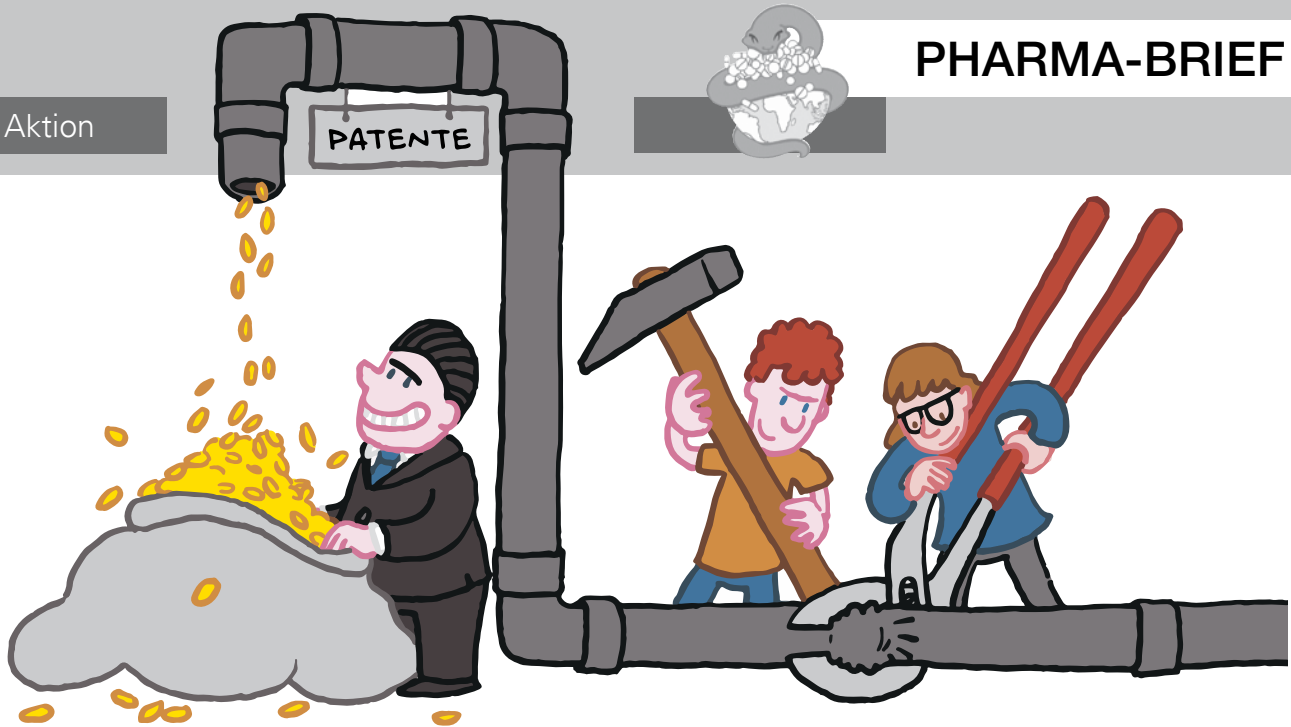
Sparkasse Bielefeld, BIC: SPBIDE33XXX

Gesundheit & Dritte Welt e.V.

Spenden sind erwünscht und steuerabzugsfähig.



Der Pharma-Brief ist Mitglied der Internationalen Gesellschaft der unabhängigen Arzneimittelzeitschriften.



Antibiotika-Forschung ankurbeln Kampagne gestartet – Petition mitzeichnen

Seit mehr als 30 Jahren sind kaum neue antibiotische Wirkstoffe entwickelt worden. Die Pharmaindustrie zeigt wenig Interesse an der Antibiotika-Forschung. Diese ist nicht lukrativ, denn neue Antibiotika sollen nur so selten wie möglich verordnet werden. Ein globaler Forschungsfonds kann Abhilfe schaffen. Fordern Sie daher mit uns von der Bundesregierung finanzielles und politisches Engagement.

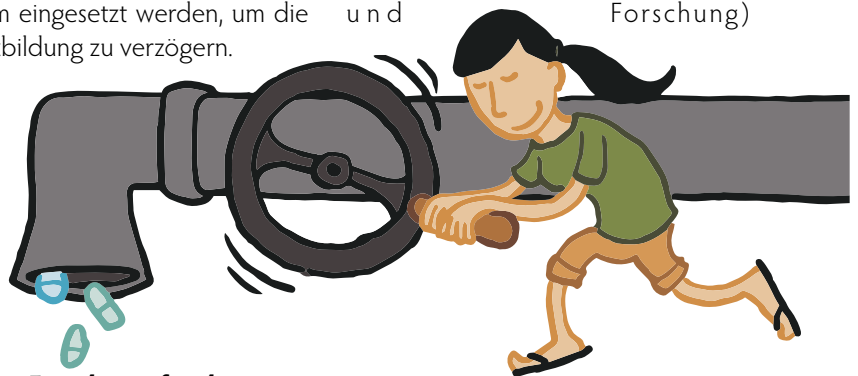
Neue Antibiotika werden dringend benötigt. Denn weltweit werden immer mehr Krankheitserreger resistent und können mit den auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln nicht mehr behandelt werden. Zur Entwicklung der dringend benötigten neuen Medikamente werden viele Ideen diskutiert. So schlägt der „Pharmadialog“ der Bundesregierung mit der Pharmaindustrie vor, den Patentschutz für Antibiotika zu verlängern. Aber Patente sind keine Lösung – im Gegenteil: Patente führen zu hohen Preisen und schließen daher viele Menschen von der lebensrettenden Anwendung aus. Sinnvoll für die Forschungsförderung sind nur Maßnahmen, die drei Kriterien erfüllen: Sie müssen neue Wirkstoffe liefern, die Antibiotika müssen weltweit verfügbar und bezahlbar sein und die neuen Wirkstoffe müssen

behutsam eingesetzt werden, um die Resistenzbildung zu verzögern.

Globaler Forschungsfonds jetzt!

Ein globaler Forschungsfonds kann diese Probleme lösen. Er sorgt dafür, dass erfolgversprechende Forschungsprojekte gezielt unterstützt werden und neue Antibiotika ohne Patente und damit ohne exklusive Nutzungsrechte preiswert hergestellt werden können. So bekommen alle Menschen Zugang zu diesen lebenswichtigen Medikamenten.

Nur wenn viele Länder in den Fonds einzahlen, steht ausreichend Geld zur Verfügung, um neue Wirkstoffe zu entwickeln. Deutschland muss mit gutem Beispiel vorangehen. Fordern Sie daher mit uns die Bundesregierung auf, sich politisch und finanziell für einen globalen Forschungsfonds einzusetzen. Im November soll die Petition in Berlin an Bundesministerin Wanka (Bildung und Forschung)



und Bundesgesundheitsminister Gröhe übergeben werden.

Mitmischen

Unterschreiben Sie unsere Online-Petition bei Weact:

<https://weact.campact.de/petitions/antibiotika-forschung-ankurbeln>

Aktuelle Kampagnen-Infos unter: www.antibiotika-kampagne.de





Entwurzelte Kinder

Noch nie waren so viele Kinder von Migration und Flucht betroffen. Laut UN-Kinderhilfswerk UNICEF sind im vergangenen Jahr fast 50 Millionen Kinder dazugekommen, in der Fremde aufzuwachen. Davon sind rund 28 Millionen wegen Kriegen oder anderen gefährlichen Situationen auf der Flucht, mehr als die Hälfte (17 Mio.) floh in andere Regionen des eigenen Landes. Angesichts der großen Zahl von jungen Menschen, deren Kindheit bedroht ist, fordert UNICEF, dass insbesondere unbegleitete Kinder, vor Gewalt und Ausbeutung geschützt werden müssen und die Inhaftierung von Kindern aufgrund ihres ungeklärten Aufenthaltsstatus aufhören muss. Eine Forderung ist angesichts der Debatte um Asylregeln in Deutschland besonders wichtig: Die Wahrung der Familieneinheit ist der beste Weg, Kinder zu schützen und ihnen einen sicheren rechtlichen Status zu geben.¹ (JS)

Ukraine: Hepatitis Medikament teuer

Das Hepatitismedikament Sofosbuvir stellt einen Fortschritt in der Behandlung der Hepatitis C da (wir berichteten). Schlüsselpatente zu dem Wirkstoff wurden von Gilead in der Ukraine nicht eingereicht, weitere Patentansprüche sind derzeit umstritten. Ukrainische AktivistInnen erreichten, dass der Wirkstoff vom ägyptischen Generikahersteller Pharco in die Ukraine importiert wird.² Der Zulassungsantrag wurde am 28.11.2014 eingereicht und am 18.11.2015 genehmigt. Das Pharco Mittel kostet 750 US\$ pro Patient und wird in der öffentlichen Gesundheitsversorgung eingesetzt. Das rief Gilead auf den Plan. Die Firma reichte am 9.6.2015 einen eigenen Zulassungsantrag ein, der sehr viel schneller erfolgreich war: Bereits am 9.10.2015 bekam Gilead die Vermarktungslizenz. Doch damit nicht genug: Trotz Fehlen eines gültigen Patents klagt Gilead wegen Verletzung der

Datenexklusivität. Und einen Verwertungsschutz für Studienergebnisse gewährt die Ukraine für fünf Jahre nach der ersten Zulassung eines Wirkstoffs, unabhängig von der Laufzeit von Patenten. Die Gerichtsverhandlung über die Datenexklusivität sollte am 12. September fortgesetzt werden. (JS)

EU: Lundbeck muss Strafe zahlen

Während der Patentlaufzeit kann man mit Arzneimitteln fette Gewinne einfahren. Der Firma Lundbeck reichte das nicht. Nach Ablauf des Patents für sein Antidepressivum Citalopram im Jahr 2003 zahlte Lundbeck vier Generikaherstellern Geld, damit sie ihre Produkte erst später auf den Markt bringen und so Lundbeck sein Präparat weiter teuer verkaufen konnte. Nach jahrelangem hin und her hat der Europäische Gerichtshof die Strafen bestätigt: Lundbeck muss 93,0 Mio. € zahlen und die Generikafirmen zusammen 52,2 Mio. €. ³ (JS)

EU will Patente prüfen

Die „European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines“ hat die EU-Kommission aufgefordert, die negativen Auswirkungen von Patenten auf die Entwicklung von sinnvollen Medikamenten und hohe Preise zu untersuchen und Alternativen zu entwickeln.⁴ Auch die Pharma-Kampagne hatte den Aufruf unterzeichnet. Die Kommission hat jetzt zugesagt, bis zum Jahresende einen Plan zur Untersuchung der Probleme vorzustellen. (JS)

Australien: Dollars für Docs

Auch in Australien müssen Pharmafirmen ihre Zahlungen an ÄrztInnen offenlegen. Jetzt wurden erstmals detaillierte Zahlen vorgelegt. Anders als in den USA gilt wie in Deutschland: die Betroffenen müssen ihrer Nennung zustimmen. Nur ein knappes

Drittel hat hierzulande einer Veröffentlichung der Summen, die in ihre Taschen geflossen sind, zugestimmt. Der Verbleib von rund 400 Millionen € Pharmageldern bleibt also im Dunkeln.⁵ Viele ÄrztInnen scheuen auch in Australien die Transparenz. So kann man nur gut die Hälfte der rund 724.000 AU\$⁶, die Boehringer Ingelheim innerhalb von 7 Monaten in Down unter ausschüttete, konkreten Personen zuordnen.⁷ Spitzenreiter dürfte ein Arzt aus Melbourne sein, der 29.077,97 AU\$ erhielt. (JS)

- 1 UNICEF (2016) Fast 50 Millionen Kinder sind entwurzelt www.unicef.de/presse/2016/report-kinder-entwurzelt/121912
- 2 Don't trade our lives away (2016) Gilead using Data Exclusivity in Ukraine to monopolise Hep-C drug Sofosbuvir. News 22 August <https://dontradeourlivesaway.wordpress.com/2016/08/22/gilead-using-data-exclusivity-in-ukraine-to-monopolise-access-to-sofosbuvir/>
- 3 European Commission (2016) Antitrust: Commission welcomes General Court judgments upholding its Lundbeck decision in first pharma pay-for-delay case. Fact sheet 8 Sept. http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-16-2994_en.htm [Zugriff 13.9.2016]
- 4 <http://medicinesalliance.eu/joint-declaration/>
- 5 Grill M et al. (2016) Seid umschlungen, Millionen! Correctiv 14. Juli <https://correctiv.org/recherchen/eurosfuer-aerzte/artikel/2016/07/14/seid-umschlungen-millionen>
- 6 Rund 500.000 €
- 7 Boehringer Ingelheim (2016) Working with Healthcare Professionals www.boehringer-ingelheim.com.au/working_with_healthcareprofessionals.html [Zugriff 8.9.2016]

Zu guter Letzt

Die AkdÄ legt großen Wert darauf, dass in ihren Stellungnahmen zur frühen Nutzenbewertung bei Dissens der beteiligten Experten nur AkdÄ-Mitglieder ohne Interessenkonflikte über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheiden. Dies führt möglicherweise dazu, dass unsere Beurteilungen neuer Arzneimittel mitunter weniger positiv ausfallen als diejenigen der medizinischen Fachgesellschaften.

Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu unterschiedlichen Einschätzungen neuer Arzneimittel im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt (2016) 113, S. A810. Die am G-BA Verfahren beteiligten VertreterInnen der Fachgesellschaften haben sehr häufig Interessenkonflikte bis hin zu Beraterverträgen mit der betroffenen Firma oder Beteiligung an der Durchführung der Studie zum Medikament.