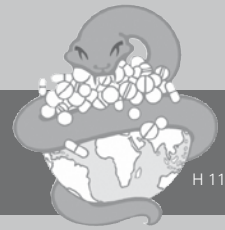


PHARMA-BRIEF

Rundbrief der BUKO Pharma-Kampagne

Mitglied von Health Action International

ISSN 1618-4572



H 11838

Neue Antibiotika Wettstreit der Interessen

Die Forschungslücke bei Antibiotika ist groß. Neue Wirkstoffe müssen günstig sein und sollen möglichst wenig angewendet werden, das macht sie für die Industrie wenig interessant. Wie man dennoch die Forschung und Entwicklung voranbringen kann, sollte das Projekt DRIVE-AB klären. VertreterInnen der öffentlichen Forschung, der Industrie und NGOs wollten gemeinsam die Machbarkeit verschiedener Modelle prüfen. Die Abschlusskonferenz zeigte, wie stark die Präferenzen von den unterschiedlichen Interessen geprägt sind.

Das Ziel von DRIVE AB war ambitioniert: Wie kann man die Innovation stimulieren und dabei gleichzeitig den nachhaltigen Gebrauch und die globale Verfügbarkeit neuer Antibiotika sicherstellen? Das Projekt mit einer Laufzeit von 3 Jahren verfügte über ein Budget von 9,1 Mio. €, davon 2/3 von der Europäischen Kommission und 1/3 von Pharmaunternehmen in Form von Arbeitsleistung („in kind contribution“).¹ Dass hier sehr unterschiedliche Positionen aufeinander prallen, überrascht nicht. Kurz vor Ende des Projekts, als die politischen Empfehlungen formuliert werden sollten, ist mit ReAct ein wichtiger zivilgesellschaftlicher Projektpartner ausgestiegen. Anlass war ein Manuskript mit vorläufigen Empfehlungen von DRIVE AB, dass bei Lancet Infectious Diseases zur Veröffentlichung eingereicht worden war. Es enthielt Positionen, über die es innerhalb des Projekts sehr unterschiedliche Meinungen gab. Das war im Artikel aber nicht zu erkennen. So entstand der falsche Eindruck, die Beteiligten hätten einen Konsens erzielt.²

Von Seiten DRIVE AB wurde betont, dass man Konsens erzielen möchte, aber im Abschlussbericht auch Minderheitenmeinungen veröffentlicht würden.³ Der Bericht liegt noch nicht

vor, trotzdem war der Dissens auf der Abschlusskonferenz in Brüssel (5.-6.9.2017) deutlich zu erkennen.

Push oder Pull?

35 Modelle für Forschungsanreize wurden in verschiedenen Arbeitsgruppen geprüft. Schlussendlich werden vier davon empfohlen. Zwei so genannte Push Mechanismen sollen die Forschung anschieben: Für die direkte Forschungsförderung seien laut Berechnung der WissenschaftlerInnen jährlich mindestens 550 Mio. US\$ nötig. Das Geld solle vor allem in die Grundlagenforschung fließen, um die Pipeline mit neuen Wirkstoffen zu füllen. Weiterhin müsse es eine Koordination der verschiedenen Projekte mit einem aktiven Portfolio-Management geben, um die Forschung möglichst zielgerichtet und effizient zu gestalten.

Als Pull Mechanismen bezeichnet man Maßnahmen, die Unternehmen eine Belohnung in Aussicht stellen, wenn sie ein Produkt entwickeln. Auch hier werden zwei Modelle empfohlen. Ein „market entry reward“ ist ein Geldbetrag, der ab der Markteinführung bis zum Ende des Patentschutzes gezahlt wird. Die Simulationsberechnungen von DRIVE AB beruhen auf einem market entry reward in Höhe von

Liebe LeserInnen,

in dieser Ausgabe geht es viel um Lücken. So um fehlende neue Antibiotika (siehe links), aber auch um einen potenziellen Zika-Impfstoff (S. 2). Auch gegen Gonorrhö braucht es neue Wirkstoffe (S. 5).

Es gibt aber auch Lücken ganz anderer Art, nämlich in der Kontrolle von Medikamentenversuchen an Menschen. Besonders perfide daran ist, dass im konkreten Fall die ethischen Vorschriften in den USA ausgehebelt werden sollen (S. 3). Schließlich gibt es auch Lücken in der Arzneibewertung, zum Beispiel bei der fehlerhaften systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zu ADHS (S. 7).

Spannende Lektüre wünscht Ihnen Ihr

Jörg Schaaber

Inhalt

Zika-Forschung	2
<i>Sanofi steigt aus</i>	
Menschenversuche	3
<i>Unkontrolliert in der Karibik</i>	
TB	4
<i>Kindgerechtes Medikament</i>	
Antibiotika bei Gonorrhö ...	5
<i>GARDP steigt ein</i>	
Zulassung USA	6
<i>Wer trödelt?</i>	
ADHS	7
<i>Bewertung zurückgezogen</i>	



1 bis 1,5 Mrd. US\$, wobei die Pharmaindustrie bemüht war, diesen Betrag weit höher anzusetzen. Das letzte Modell „long term continuity model“ zielt auf solche Antibiotika ab, die schon länger auf dem Markt sind, aber nicht mehr ausreichend produziert werden. Ein finanzieller Anreiz soll Firmen zur Produktion bewegen.

Ziehen alle an einem Strang?

„Antibiotikaresistenz ist perfekt für ein Public Private Partnership“, so Pierre Meulin von der Innovative Medicines Initiative (IMI) in seiner Eröffnungsrede.⁴ Doch schon bei der Diskussion um die Kostenmodelle war nicht zu übersehen, wie schwierig es ist, die Forderung nach günstigen Medikamenten mit Gewinninteressen zusammen zu bringen. David Findley von GlaxoSmithKline verdeutlichte die kommerzielle Position: „Return on investment ist wichtig, sonst gibt es kein Investment und die Modelle funktionieren nicht“. Doch welcher Gewinn für die Investoren ist gerechtfertigt? DRIVE AB versuchte diese Frage über einen Umweg zu beantworten. Modellrechnungen sollten klären, wie man den Wert eines neuen Antibiotikums bestimmen könne. Doch die vorgestellten Berechnungen verdeutlichen vor allem, dass man hier zu Ergebnissen in relativ beliebiger Höhe kommen kann, je nachdem was man in die Simulation einbezieht – ein wenig zielführender Ansatz.

Kleine und mittlere Unternehmen

Nicht nur die großen Pharmaunternehmen spielen in dieser Diskussion eine Rolle. Es sind gerade kleinere Unternehmen, die derzeit beginnen, die Antibiotikapipeline wieder zu füllen. Sie sind auf Investoren angewiesen – häufig Risikokapital – weshalb sich auch hier die Frage stellt, welchen „return on investment“ man potenziellen Investoren bieten kann.

Hier will das Projekt CARB-X andere Wege gehen. Kleine und mittlere Unternehmen können Geld für ihre An-

tibiotikaprojekte beantragen. Die US-Regierung und der Wellcome Trust stellen für die kommenden fünf Jahre 450 Mio. US\$ bereit. Dabei handelt es sich um kein gewöhnliches Programm zur Investitionsförderung, denn das Geld ist an eine Bedingung gekoppelt: Wer gefördert werden will, muss einen Plan erarbeiten, wie er sein Produkt später verfügbar und nachhaltig nutzbar machen will.

Non-profit Ansatz

Dass man auch ohne Profitwartungen investieren kann, zeigt die Weltgesundheitsorganisation WHO. Sie hat mit dem Projekt GARD-P eine Produktentwicklungspartnerschaft angestoßen, die nicht gewinnorientiert ist (siehe Pharma-Brief Spezial 1/2017). Das Konzept hat sich bereits bei den vernachlässigten Krankheiten bewährt: Die Entwicklung neuer Wirkstoffe wird vorwiegend mit öffentlichen Geldern finanziert. Wenn das Produkt auf den Markt kommt, sind die Entwicklungskosten bereits abgegolten und das Produkt kann preiswert verkauft werden – unterm Strich also die günstigste Lösung. Die Bundesregierung hat zugesagt, GARD-P in den kommenden fünf Jahren mit mindestens 51 Mio. € zu unterstützen.⁵

Das Projekt DRIVE AB verdeutlicht, dass Pharmaunternehmen durchaus bereit sind, wieder aktiver in die Antibiotikaforschung einzusteigen – allerdings nur, wenn sie mit öffentlichen Geldern unterstützt wird und die Gewinnaussichten gut sind. Dass die Bundesregierung sich mit der Förderung von GARD-P für einen non-profit-Weg entschieden hat, ist zu begrüßen. (CW)

1 <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2014/09/IMI-Key-Facts.pdf>

2 ReAct (2017) ReAct withdraws from IMI project DRIVE-AB. Mitteilung 20. Juli www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2017/react-withdraws-from-imi-project-drive-ab/

3 DRIVE AB (2017) Statement on ReAct's Departure from the DRIVE-AB Consortium <http://drive-ab.eu/news/statement-on-reacts-departure-from-the-drive-ab-consortium/>

4 IMI ist selbst ein solches „Partnership“ zwischen Industrie und EU-Kommission und Förderer von DRIVE AB. Mehr zu IMI: Pharma-Brief (2014) Neue Sterne am Horizont. Nr. 5, S. 2

5 BMBF (2017) Wichtiger Schritt im Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen. Pressemitteilung 4. Sep. www.bmbf.de/de/wichtiger-schritt-im-kampf-gegen-antibiotika-resistenzen-4733.html

Sanofi steigt aus Kein Zika Impfstoff

In den Labors der US-Armee wurde ein erfolgversprechender Impfstoffkandidat gegen Zika entwickelt. Sanofi wollte ihn zur Marktreife bringen.

Das US-Gesundheitsministerium sagte 43 Mio. US\$ für die Weiterentwicklung zu und versprach weitere 130 Mio. US\$ für größere Testreihen.¹ Diesen Sommer wollte Sanofi mit der Armee eine exklusive Vermarktungslizenz vereinbaren – die Voraussetzung um den Impfstoff später teuer verkaufen zu können. Nach heftigen Protesten von WissenschaftlerInnen und NGOs ruderte die Regierung zurück. Nun steigt Sanofi aus der Kooperation aus. Dabei spielt wohl auch eine Rolle, dass die Bedrohung durch Zika stark nachgelassen hat. Das verschlechtert die Gewinnaussichten. Einen ähnlichen Fall gab es vor der Ebola-Epidemie in Westafrika 2016. Damals wurde die öffentliche Forschung zu Ebola nur noch auf niedrigem Niveau finanziert und vielversprechende Wirkstoffe konnten mangels Projektmitteln nicht weiter erforscht werden. Lediglich ein staatliches kanadische Forschungsinstitut hatte genügend Dosen eines Impfstoffkandidaten eingelagert. So konnte beim Ausbruch der Epidemie – der auch für plötzlichen Geldsegen im Bereich Forschung sorgte – eine Studie begonnen werden.^{2,3} (JS)

1 Sagonowsky E (2017) Sanofi pulls out of Zika vaccine collaboration as feds gut its R&D contract. FiercePharma 1 Sept. www.fiercepharma.com/vaccines/contract-revamp-sanofi-s-zika-collab-u-s-government-to-wind-down

2 Grady D (2014) Ebola Vaccine, Ready for Test, Sat on the Shelf. New York Times 23 Oct. <https://nyti.ms/2jKFR2f>

3 Geisbert WC (2017) First Ebola virus vaccine to protect human beings? Lancet; 389, p 479



Versuche in der Karibik

US-Firma führt unkontrollierten Menschenversuch durch

In der kleinen Karibikrepublik St Kitts und Nevis testete das US-Unternehmen Rational Vaccines einen neuen Herpes-Impfstoff, ohne Prüfung durch eine Ethik-Kommission. Die Versuchspersonen waren BürgerInnen aus Industrieländern. Das hat Implikationen über den Einzelfall hinaus, denn zu den Investoren gehören Freunde und Berater von US-Präsident Trump, die von Kontrolle wenig halten.

20 BürgerInnen aus den USA und Großbritannien erhielten 2016 den experimentellen Herpes-Impfstoff.¹ Sie waren eigens für die Impfungen in die Karibikrepublik eingeflogen worden. Offensichtlich um die ethische Kontrolle der Tests zu umgehen. Die Versuche, die von Prof. Halford von der Southern Illinois University mit abgeschwächten lebenden Viren durchgeführt wurden, sind relativ risikoreich. Schlampige Handhabung kann zu Infektionen Dritter führen und für die Testpersonen sind sie natürlich auch nicht ohne Gefahren.

Die Universität brüstete sich noch Anfang 2017 auf ihrer Website mit einem euphorischen Artikel mit dem Titel „Game Changer“² mit Halfords Forschung: „Der Versuch war auf Einfachheit, Geschwindigkeit und Effizienz ausgelegt. [...] die positiven Ergebnisse haben in der online-Community der Herpespatienten Enthusiasmus und Optimismus ausgelöst.“³

Heute will die Southern Illinois University (SIU) mit der Sache nichts mehr zu tun haben. Der Artikel wurde gelöscht. Halford war seit 2007 bis 2017 an der SIU angestellt und hatte sich mit den Möglichkeiten einer Herpes Impfung beschäftigt. Seine Forschungen waren auch von den staatlichen

National Institutes of Health gefördert worden.⁴ Als er Aussichten auf kommerziellen Erfolg sah, gründete er mit Beteiligung von Kapitalgebern „Rational Vaccines“.

Obwohl die Universität zwei Impfstoffkandidaten an die Firma lizenziert hatte, sieht sie sich nicht in der Verantwortung. Halford hätte die Versuche nicht im Auftrag der Universität, sondern seiner Firma durchgeführt. Deshalb sei keine Genehmigung durch die Ethik-Kommission nötig gewesen.¹ Auf Nachfragen sagte die Sprecherin Karen Carlson: „[Wir] werden die Gelegenheit nutzen, unsere internen Prozesse zu überprüfen, damit wir sicher sein können, vorbildliche Verfahren zu haben.“¹

Rational Vaccines spielte die Risiken herunter. Der Hollywood-Filmmacher Agustín Fernández III, der die Firma gemeinsam mit Halford gegründet hatte, behauptete, der Forscher habe die nötigen Vorkehrungen getroffen. Halford, der den Impfstoff an Fernández und sich selbst testete, kann man nicht mehr fragen, er starb im Juni 2017.

Testflüge

Dass US-BürgerInnen eigens nach St. Kitts geflogen wurden, damit sie

die Impfdosen erhalten, ist eine besondere Provokation. Denn die US-Zulassungsbehörde FDA verlangt die Genehmigung aller Versuche an Menschen durch eine Ethik-Kommission, egal wo in der Welt sie stattfinden. Das und die Möglichkeit der Überwachung der Versuche durch die Behörde sind zwingende Voraussetzung für eine spätere Zulassung in den USA.

Robert Califf, im Januar 2017 von Trump entlassener FDA-Chef, sagte, ihm sei sonst kein Fall bekannt, bei dem US-ForscherInnen ohne Ethik-Kommission gearbeitet hätten: „Es gibt eine Tradition, Experimente an Menschen zu überwachen, und die gibt es aus guten Gründen. [...] Es mag [in St Kitts] legal sein, ohne Überwachung zu arbeiten, aber es ist falsch.“¹

Karibikinsel protestiert

Die Regierung von St. Kitts und Nevis ist aber keineswegs mit dem Versuch einverstanden und hat eine offizielle Untersuchung eingeleitet. Nicht nur die Tests seien illegal gewesen, sondern auch der Import des nicht zugelassenen Impfstoffs hätte gemeldet werden müssen.⁵

Tabubruch

Die Journalistin Marisa Taylor, die die Hintergründe recherchierte, hält das Vorgehen der Firma für politisch motiviert: „Der neue FDA-Chef Scott Gottlieb, der enge finanzielle Verflechtungen mit der Pharmaindustrie hatte, hat vor seiner Ernennung die FDA wegen übertriebenem Verbraucherschutz zum Schaden von medizi-



nischen Innovationen scharf kritisiert.“¹ Zu den Investoren bei Rational Vaccines gehört auch Peter Thiel, Mitbegründer von PayPal, der Trump im Wahlkampf unterstützte und ihn bei der Auswahl der Kandidaten für den FDA-Chefposten beriet. Fernández hofft, dass der gegen grundlegende ethische Regeln verstoßende Versuch politischen Druck auf die FDA ausübt, den Impfstoff genauer anzuschauen.

Außerdem mit von der Partie ist Bartley Madden, ehemaliger Credit Suisse Banker und Berater des konservativen Heartland Institute. Madden

bezeichnete die Versuche als „Testfall.“ „Die FDA steht im Weg und Amerikaner werden davon hören und Veränderungen verlangen.“¹ (JS)

- 1 Taylor M (2017) Offshore Human Testing Of Herpes Vaccine Stokes Debate Over U.S. Safety Rules. Kaiser Health News. 28 Aug.
- 2 Bahnbrechend
- 3 Sandstrom S (2017) Game Changer. Aspects; 40, No. 1. Der Artikel wurde nach dem 1.3.2017 aus dem Web entfernt. <https://web.archive.org/web/20170301073112/http://www.siumed.edu/pubs/aspects/40-1/coverstory.html>
- 4 Halford WP et al (2010) Herpes Simplex Virus 2 ICP0-Mutant Viruses Are Avirulent and Immunogenic: Implications for a Genital Herpes Vaccine. PLoS ONE; 5, p e12251
- 5 Taylor M (2017) St. Kitts Launches Probe Of Herpes Vaccine Tests On U.S. Patients. Kaiser Health News. 31 Aug.

TB-Medikament kindgerecht Kombi-Präparat von der WHO geprüft

Erstmals erfüllt ein Tuberkulose-Medikament in kindgerechter Formulierung die Qualitätsstandards der Weltgesundheitsorganisation WHO. Das Kombi-Präparat wurde auf die Liste präqualifizierter Arzneimittel aufgenommen. Es ist damit fortan bei der Global Drug Facility verfügbar, einer vom Stop TB Partnership betriebenen-Einrichtung zur kostengünstigen Beschaffung von TB-Medikamenten für nationale Behandlungs- sowie internationale Gesundheitsprogramme.¹

Obwohl gerade Kleinkinder ein hohes Erkrankungsrisiko haben und jährlich rund eine Million Kinder an TB erkranken, gab es keine pädiatrische Formulierung für die Standardtherapie. Bisher mussten Tabletten für Kinder mit dem Mörser zerkleinert werden und die Dosierung war schwierig. Die BUKO Pharma-Kampagne hat diesen Missstand mehrfach thematisiert.²

Das neue Medikament des indischen Herstellers Macleods Pharmaceuticals kombiniert die TB-Wirkstoffe Rifampicin und Isoniazid in einer für Kinder geeigneten Dosierung. Das Mittel kann in Wasser aufgelöst werden und hat einen angenehmen Geschmack. Es ist für die zweite Behandlungsphase der 6-monatigen Therapie geeignet. Eine weitere Kinderarznei mit drei Wirkstoffkomponenten, die zu Beginn einer TB-Therapie einge-

setzt werden kann, wird derzeit noch von der WHO geprüft.

Mario Raviglione, Direktor des globalen TB Programms bei der WHO ist zuversichtlich, dass sich mit der neuen Arznei Behandlungslücken schließen lassen: „Der Mangel an kindgerechten Arzneimitteln zur Behandlung von TB war lange Zeit ein großes Problem. Die Tatsache, dass wir diese Medikamente jetzt haben und sie die Qualitätsstandards der WHO erfüllen, wird den Zugang von Kindern zu einer wirksamen Behandlung überall auf der Welt verbessern.“³ (CJ)

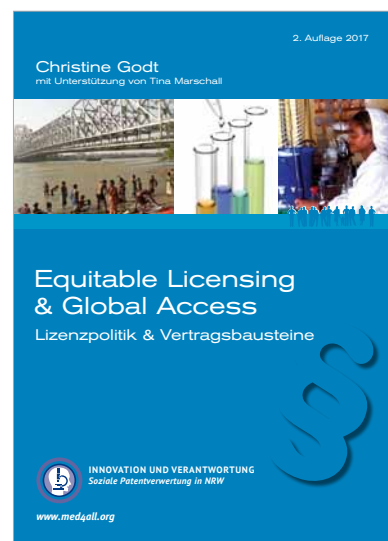
- 1 Das Medikament wurde in die GDF-Produktliste aufgenommen: www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=977 [Zugriff 5.9.2017]
- 2 Pharma-Brief Spezial (2016) Kinder sind besonders gefährdet. Nr. 1, S. 26
- 3 WHO (2017) WHO prequalifies key treatment for children with TB. News, 1 Sept. <https://extranet.who.int/prequal/news/who-prequalifies-key-treatment-children-tb> [Zugriff 5.9.2017]

Equitable Licensing Neue Fachbroschüre

Im Rahmen des Projekts zu sozialverträglicher Patentverwertung hat die Pharma-Kampagne eine neue Broschüre veröffentlicht. Sie richtet sich an MitarbeiterInnen öffentlicher Hochschulen und bieten neue praxisorientierte Informationen zu Equitable Licensing. Ziel ist es, Erfindungen öffentlicher Forschungseinrichtungen für möglichst viele Menschen verfügbar.

Die Broschüre führt in das Konzept der sozialverträglichen Lizenzen ein und liefert Vertragsbausteine für die Verwertungsverträge mit Privatunternehmen, passend zum deutschen Arbeitnehmererfinderrecht.

Autorin ist Prof. Dr. Christine Godt, Rechtswissenschaftlerin und ausgewiesene Expertin für Europäisches Wirtschaftsrecht und Geistiges Eigentum. Sie arbeitet bereits seit 2008 mit der Pharma-Kampagne im Projekt med4all zusammen.



Christine Godt (2017) Equitable Licensing & Global Access. Lizenzpolitik & Vertragsbausteine. (Mitarbeit: Tina Marschall, Redaktion: Christian Wagner-Ahlf) Download unter www.med4all.org



Gonorrhö-Erreger immer häufiger resistent WHO will Antibiotikaforschung ankurbeln

Günstige ältere Antibiotika sind mittlerweile bei Gonorrhö weitgehend wirkungslos.¹ Eine wirksame Therapie ist in den meisten Ländern nur noch mit Breitspektrum-Antibiotika möglich, und immer häufiger gibt es extrem-resistente Krankheitsfälle, die auf gar keine Behandlung ansprechen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO will die Antibiotikaforschung gemeinsam mit der Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) ankurbeln sowie Therapie und Prävention verbessern.²

Die Gonorrhö umgangssprachlich bekannt unter dem Namen „Tripper“, ist eine bakterielle Infektionskrankheit, die von Gonokokken ausgelöst wird. Der Krankheitserreger kann beim Geschlechtsverkehr auf die Schleimhäute von Genitalien, Mastdarm oder Rachen übertragen werden und verursacht eine eitrige Entzündung. Laut WHO infizieren sich jährlich 78 Millionen Menschen mit der Geschlechtskrankheit. Die Gonorrhö steht damit auf Platz zwei der häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten.^{2,3}

Nur Breitspektrum-Antibiotika zeigen noch Wirkung

Mit ihrem Meldesystem GASP (Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) erfasst die WHO Resistenzen bei Gonorrhö. Die Datenlage sei besorgniserregend. Aus Industrieländern würden immer häufiger Krankheitsformen gemeldet, bei denen kein bekanntes Antibiotikum mehr wirkt. „Das ist aber womöglich nur die Spitze des Eisbergs“, so Dr. Teodora Wi, Experte für Reproduktionsmedizin bei der WHO.² Denn in armen Ländern, wo die Geschlechtskrankheit viel mehr verbreitet ist, fehle es an Meldesystemen und an verlässlichen Daten zur Resistenzentwicklung. Außerdem bliebe Gonorrhö aufgrund milder Symptome häufig unentdeckt oder werde falsch behandelt.

Unerkannte, übersehene oder falsch behandelte Infektionen können zu gravierenden Komplikationen führen. Schwangere können die Infektion bei der Geburt auf ihr Kind übertragen.



Bei den Säuglingen führt das häufig zu Entzündungen der Augenbindehaut und zu Erblindung.

Wege aus der Resistenzkrise

Die WHO will der Resistenzkrise mit einer verbesserten Prävention, verbesserter Therapie und intensiver Antibiotika-Forschung begegnen. Safer Sex, der Gebrauch von Kondomen und Aufklärungsarbeit seien entscheidende Grundlage, um die Ausbreitung der Infektion einzudämmen, und auch eine rationalere Verschreibungspraxis sei gefordert. Marc Sprenger, Direktor der Abteilung Antimikrobielle Resistenz bei der WHO: „Um Gonorrhö zu kontrollieren brauchen wir neue Methoden und Systeme für eine bessere Prävention, Behandlung und frühere Diagnose [...]“. Sprenger for-

dert außerdem eine lückenlose Überwachung und Meldung von Neuinfektionen, sowie eine Dokumentation der Behandlung, auftretender Resistenzen und auftretenden Therapieversagens.

Bessere Therapie und mehr Forschung

Die WHO empfiehlt bei Gonorrhö seit dem vergangenen Jahr eine kombinierte Therapie aus zwei verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen, um der Resistenzbildung vorzubeugen. Ohne neue wirksame Therapien und Diagnostika sei die Resistenzkrise aber nicht zu überwinden. Gemeinsam mit der Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) hat die WHO das Forschungsprogramm GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership) ins Leben gerufen, das sich der Erforschung dringend benötigter neuer Antibiotika verschrieben hat.⁴ Drei Kandidaten zur Therapie der Gonorrhö befinden sich derzeit in verschiedenen Forschungsstadien. Erfreulicherweise beteiligt sich die Bundesrepublik verstärkt an GARDP (siehe S. 8).

Doch auch in anderen Bereichen wären Forschungsaktivitäten bitter nötig. Sprenger: „Wir brauchen [...] auch schnelle, sichere Sofort-Tests, idealerweise solche, die vorhersagen können, welche Antibiotika auf eine vorliegende Infektion wirken – und auf lange Sicht einen Impfstoff, der Gonorrhö verhindert.“ (LK/CJ)

1 Plos Medicine (2017) Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. Online Artikel 07.07.2017. journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002344

2 WHO and DNDi (2017) Antibiotic-resistant gonorrhoea on the rise; need for new drugs. Pressemitteilung 07.07.2017. www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/Antibiotic-resistant-gonorrhoea/en [Zugriff 26.07.2017]

3 Ärzteblatt (2016) WHO: Neue Leitlinie zu Gonorrhö, Syphilis und Chlamydien-Infektionen. Online Artikel 31.08.2016. www.aerzteblatt.de/nachrichten/70287/WHO-Neue-Leitlinie-zu-Gonorrhoe-Syphilis-und-Chlamydien-Infektionen

4 www.gardp.org



Wer trödelt hier?

Werden Medikamente in den USA zu langsam zugelassen?

Immer wieder hört man Vorwürfe der Industrie, dass es zu lange dauert, bis Arzneimittel von den Behörden für den Markt freigegeben werden. Zwei US-Wissenschaftler sind der Sache auf den Grund gegangen – mit erstaunlichen Ergebnissen.

Obwohl die FDA eine der schnellsten Zulassungsbehörden der Welt ist, reißt die Kritik der Pharmaindustrie nicht ab. Insgesamt hat sich in den letzten Jahrzehnten weltweit die Zeit bis zur Zulassung erheblich verkürzt. Die EU-Kommission ermittelte schon 2009, dass sich innerhalb der letzten dreißig Jahre die Zeitspanne zwischen Patentanmeldung und Zulassung von 12 auf 6 Jahre halbiert hat.¹ 2014 hatte die wirtschaftsliberale Denkfabrik „Manhattan Institute“ besonders die Abteilung für Herz-Kreislauf-Krankheiten der US-Behörde FDA angegriffen und als „am wenigsten effizient“ bezeichnet. Einer der Autoren ist Joseph DiMasi, der auch für die viel zitierten, aber umstrittenen hohen Zahlen zu Forschungskosten für Arzneimittel verantwortlich zeichnet.²

Faktencheck

Thomas Marciniak, ehemals selbst Mitarbeiter der kritisierten FDA-Abteilung, und Prof. Victor Serebruany von der Johns Hopkins University, Maryland/USA, nahmen alle Zulassungen für kardiovaskuläre Medikamente von 2011 bis 2015 unter die Lupe.³ Ihre Fragestellung: Wer brauchte bei der Bearbeitung der 15 Anträge wie lange und warum? Dabei unterschieden sie zwischen der Zeit, die die wissenschaftliche Bewertung brauchte und dem anschließenden Entscheidungsprozess der FDA-Leitung.

Firmen: acht Monate

Vom Abschluss der entscheidenden Studie (letzter Patientenkontakt) bis zur Einreichung des Dossiers bei der FDA vergingen im Median acht Monate.⁴ Dabei gab es enorme Unterschiede: Die Hersteller der Wirkstoffe

Apixaban und Rivaroxaban brauchten nur 4 Monate, bei drei anderen Wirkstoffen dauerte es über ein Jahr. In einem Fall vergingen sogar über vier Jahre, bis die Behörde die Unterlagen von der Firma bekam und ihre Arbeit beginnen konnte.

Für die zeitlichen Verzögerungen machen die Autoren verschiedene Gründe aus: Unerfahrenheit über die Anforderungen an die einzureichenden Dokumente bei jüngeren Firmen, Priorisierung anderer Medikamente bei der Firma oder langwierige Überlegungen wie man widersprüchliche Ergebnisse aus Studien interpretiert und darstellt.

FDA: acht Monate

Die FDA WissenschaftlerInnen der Abteilung für Herz-Kreislauf-Krankheiten brauchten im Median acht Monate (maximal neun Monate) für die Bewertung eines neuen Arzneimittels. Angesichts der Tatsache, dass in diesem Indikationsgebiet sehr große Studien mit teils über 10.000 PatientInnen ausgewertet werden müssen, ist das keine lange Zeit. Zumal die FDA – im Gegensatz zur europäischen Behörde EMA – nicht nur die zusammengefassten Ergebnisse im Clinical Study Report (CSR) betrachtet, sondern die einzelnen PatientInnendaten analysiert. Dass das länger dauert als bei anderen Krankheitsbildern, bei denen deutlich kleinere Studien vorgelegt werden, verwundert nicht.

Länger mit Grund?

Dass es nach der wissenschaftlichen Bewertung im Median noch drei Monate bis zur endgültigen Entscheidung dauerte, mag lang erscheinen, aber

Verzögerungen können durchaus mit Zweifeln zu tun haben. Bei zwei Wirkstoffen dauerte die Entscheidung fünf Monate. Bei Ivabradin gab es drei Studien, von denen zwei negativ ausgegangen waren. Bei Vorapaxar gab es Bedenken bei der Sicherheit von PatientInnen mit geringem Körpergewicht.

Zweite Chance

Bei vier Medikamenten führte die Bewertung dazu, dass die Hersteller Daten nachreichen oder in einem Fall eine zusätzliche Studie durchführen mussten. Diese Wiedereinreichungen führten natürlich zu weiteren Verzögerungen, die aber nicht einem Trödeln der Behörde, sondern der unklaren Datenlage geschuldet waren. Die zweite Chance kann man auch positiv sehen. Denn ansonsten hätte die FDA die Zulassungen ganz ablehnen müssen, so die Autoren. Sie betonen allerdings, dass es nicht Gegenstand ihrer Untersuchung war, die Sinnhaftigkeit der Zulassungen zu untersuchen.

Resümee

Marciniak und Serebruany warnen: „Die Zulassung weiter zu beschleunigen, indem man von den FDA-WissenschaftlerInnen verlangt, dass sie ihre Bewertung noch schneller durchführen, könnte nicht nur schwierig werden, sondern auch schädlich.“ Insbesondere die Absenkung der Standards, die im Ende letzten Jahres verabschiedeten „21st Century Cures Act“ vorgesehen ist, „könnte PatientInnen und die Gesundheitsbudgets teuer zu stehen bekommen.“ (JS)

- 1 European Commission (2009) Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report
- 2 Schaaber J (2016) Macht Forschung die Arzneimittel so teuer? Pharma-Brief Spezial, Nr. 2, S. 9
- 3 Marciniak T and Serebruany V (2017) Are drug regulators really too slow? *BMJ*;357, p j2867
- 4 Der mittlere Wert von acht Monaten ist hier aussagekräftiger, da aufgrund eines Ausreißers von 54 Monaten der Durchschnitt zwölf Monate beträgt.



ADHS: Bewertung zurückgezogen

Auch Cochrane kann irren

Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist bei Erwachsenen eine nicht unumstrittene Diagnose. Wie gerufen kam deshalb die vor drei Jahren erschienene Einschätzung der Cochrane Collaboration zur Behandlung dieser Altersgruppe mit Methylphenidat (Ritalin®). Jetzt wurde sie wegen gravierender Fehler zurückgezogen.

Im September 2014 wurde die systematische Übersicht (systematic review) über den Nutzen von Methylphenidat bei ADHS bei Erwachsenen veröffentlicht. Die Autoren um Tamir Epstein kamen zu dem Schluss, dass der Wirkstoff bei Erwachsenen mit ADHS wirksam sei und die unerwünschten Wirkungen „nicht von wichtiger klinischer Relevanz“ seien.

Frühe Kritik

Mehrere ForscherInnengruppen kritisierten die Auswertung kurz nach Erscheinen wegen gravierender Fehler. Die Cochrane Collaboration zog die Publikation nach einer Überprüfung erst am 26. Mai 2016 zurück.¹ Jetzt wurden deren eklatante Mängel öffentlich gemacht.² Eine Lektion darüber, was man alles falsch machen kann.

Zweifelhafte Wertungen

Es fängt bei der Bewertung der Evidenz an, die von Epstein und Kollegen als „hoch“ eingestuft wurde, obwohl sie nach den Kriterien von Cochrane als „niedrig“ hätte bewertet werden müssen. Denn die zehn in die Auswertung einbezogenen Studien waren sehr klein (im Median 30 Personen) und die Ergebnisse sehr heterogen. Ob die Verblindung von ÄrztInnen und PatientInnen konsequent umgesetzt wurde, war unklar.

Für PatientInnen wichtige krankheitsbedingte Einschränkungen wie Häufigkeit des Arbeitsplatzwechsels oder Leistungsfähigkeit wurden in den Studien gar nicht erfasst. Obwohl viele Menschen mit ADHS gleichzeitig andere psychische Störungen haben, waren solche PatientInnen von den

meisten Studien ausgeschlossen, was die Aussagekraft weiter einschränkt. Außerdem dauerten die Studien nur 1 bis 7 Wochen, obwohl die Behandlung meist viel länger andauert. Aus Studien mit Kindern ist bekannt, dass die Effekte mit der Dauer der Behandlung abnehmen. Schon angesichts der geringen PatientInnenzahl (insgesamt 466) und der kurzen Dauer musste die Erfassung von unerwünschten Wirkungen unvollständig bleiben.

Statistische Fehler

Auch bei der Auswertung machten Epstein und Kollegen Fehler. So rechneten sie die Einschätzungen der Behandlungseffekte durch PatientInnen und behandelnde ÄrztInnen einfach zusammen, obwohl sich diese stark unterscheiden können. Sie behaupteten, dass das Risiko für verzerrte Ergebnisse bei den unerwünschten Wirkungen „gering“ sei, obwohl sie an anderer Stelle schrieben: „Wir konnten nicht feststellen, ob unerwünschte Effekte von den Studienautoren nicht diskutiert wurden, weil es keine gab oder weil sie [...] nicht erfasst wurden.“¹

Unvollständige Recherche

Ein weiterer Kritikpunkt: Die Autoren vernachlässigten drei neue systematische Übersichtsarbeiten zum gleichen Thema, obwohl diese Untersuchungen zu abweichenden Ergebnissen kamen und eine Reihe von methodologischen Problemen diskutierten, die in der Cochrane Review nicht angesprochen wurden.

Schließlich sind die Interessenkonflikte ein dunkler Punkt – sie hätten die Verfasser eigentlich für die Durchfüh-

rung der Review disqualifiziert. Zwei der drei Autoren hatten für die Hersteller von ADHS Medikamenten Vorträge gehalten und beide gaben an, erwachsene PatientInnen häufig mit Methylphenidat zu behandeln. (JS)

- 1 Epstein T et al. (2016) Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005041.pub3/full>
- 2 Boesen K et al. (2017) The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. Evid Based Med doi: 10.1136/ebmed-2017-110716

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
Mitarbeit: Lina Kolnsberg

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.



Deutschland: Einseitiger Rat

Das Bundesgesundheitsministerium hat ein Beratungsgremium für Globale Gesundheitspolitik eingerichtet. So begrüßenswert die Aufwertung der internationalen Verantwortung für Gesundheit ist, muss man sich doch über die Zusammensetzung des Gremiums wundern. Prof. Ilona Kickbusch, private Beraterin (auch der Pharmaindustrie) und Direktorin des Global Health Centre in Genf hat den Vorsitz in dem sechsköpfigen Team. Kickbusch propagiert seit vielen Jahren Partnerschaften der WHO mit dem Privatsektor.¹ Weitere Mitglieder sind der Virusforscher Prof. Christian Drotten und der Mikrobiologe Prof. Jörg Hacker, der gleichzeitig Präsident der Leopoldina ist, sowie Dr. Christopher Elias von der Gates Stiftung und Prof. Jeremy Farrar, Direktor des Wellcome Trusts. Schließlich ist noch Dr. Matshidiso Rebecca Moeti, WHO Regionaldirektorin für Afrika mit von der Partie.² Deutsche Public Health Kompetenz oder Nichtregierungsorganisationen? Fehlanzeige. Einen Schwerpunkt der Beratung sieht die Bundesregierung in der besseren Vorbereitung auf Gesundheitskrisen wie Ebola oder Antibiotikaresistenzen. Daneben soll es um eine nachhaltige Finanzierung der WHO gehen. Die Regierung setzt dabei „auf die Zusammenarbeit mit internationalen Stiftungen“. Ob der Fokus auf eine internationale Gesundheitsfeuerwehr und das Setzen auf private Gelder der richtige Weg zu einer besseren globalen Gesundheit ist, erscheint doch zweifelhaft. (JS)

Mehr Geld für Antibiotika-Forschung

Die Bundesregierung unterstützt GARDP³ mit deutlich mehr Geld. Die Forschungspartnerschaft, die von der Weltgesundheitsorganisation und der Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) ins Leben gerufen wurde,

soll neue Antibiotika entwickeln. Für 2016 und 2017 gibt es zusätzlich 1,35 Mio. €, von 2018 bis 2022 weitere 50 Mio. € aus Deutschland. Weitere 5 Mio. € stellen fünf andere Länder und der Wellcome Trust zur Verfügung.⁴ Damit kann GARDP wichtige Forschung zu neuen Wirkstoffen und einer besseren Nutzung existierender Medikamente durchführen. Der Bund kommt mit der Aufstockung der Fördergelder einer Forderung der Pharma-Kampagne nach mehr öffentlicher Forschungsförderung nach, die anschließend auch den Zugang zu bezahlbaren Medikamenten sichert. (JS)

Malaysia: Zwangslizenz

Die Regierung hat eine spezielle Zwangslizenz für das Hepatitis C-Medikament Sofosbuvir (government use) erteilt.⁵ Damit kann das Land nun das Medikament für den öffentlichen Sektor selbst billig herstellen lassen. Bisher kostete das Markenpräparat von Gilead pro PatientIn 300.000 Ringgit (rund 60.000 €). Wegen der drohenden Zwangslizenz hatte Gilead kürzlich Malaysia in die Liste der Länder aufgenommen, für die die Firma freiwillige Lizenzen anbietet.⁶ Doch dieser Schritt kam zu spät. (JS)

Belgien: Aus für unabhängige Beratung

Seit 1972 bietet das belgische Projekt Farmaka unabhängige Medikamenteninformationen an. Die Zeitschrift „Formularium Info“ ist wie der Pharma-Brief Mitglied bei der International Society of Drug Bulletins. Mit ihren 15 BeraterInnen bot Farmaka im vergangenen Jahr Fortbildungen für 43% der AllgemeinärztInnen im Lande und bot so ein Gegengewicht zu den rund 2.000 PharmavertreterInnen. Jetzt hat das belgische Gesundheitsministerium alle Zuschüsse gestrichen. Farmaka vermutet gezielte

Industrilobby hinter dieser Entscheidung. Denn immer mehr ÄrztInnen waren nicht mehr bereit, PharmavertreterInnen zu empfangen. Wer gegen die Entscheidung protestieren will, kann das unter www.farmaka.be tun. (JS)

- 1 Kickbusch I and Quick J (1998) Partnerships for health in the 21st century. *Wld hltl statist quart*; 51, p 68
- 2 BMG (2017) Größe: „Globale Gesundheit gemeinsam gestalten“ Pressemitteilung 17. Aug. www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/4_Pressemitteilung/2017/2017_3/170817-45_PM_Beirat_Int_Gesundheitspolitik.pdf
- 3 Global Antibiotic Research and Development Partnership www.gardp.org
- 4 BMBF (2017) Wichtiger Schritt im Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen. Pressemitteilung 4. Sept. www.bmbf.de/de/wichtiger-schritt-im-kampf-gegen-antibiotika-resistenzen-4733.html
- 5 Malaymail online (2017) Report: Cabinet approves compulsory licence for Hepatitis C generics. 14 Sept. www.themalaymailonline.com/malaysia/article/report-cabinet-approves-compulsory-license-for-hepatitis-c-generics
- 6 Rahman F (2017) Malaysia Inclusion In Gilead Voluntary Licence – A Product Of Compulsory Licence Pressure. IP Watch www.ip-watch.org/2017/08/24/malaysia-inclusion-gilead-voluntary-licence-product-compulsory-licence-pressure

Das Letzte

„Die Hauptsache ist, dass der [neue EMA-]Standort von allen europäischen Ländern gut erreichbar sein muss. [...] Der Grund dafür ist, dass Firmen und Industrieverbände so viel Zeit bei der EMA verbringen. Um Ihnen eine Vorstellung zu geben: unser Verband – also nur die Leute die hier [in Brüssel] arbeiten, verbringen pro Jahr 100 Tage bei der EMA. Wenn Sie das mit 2.500 Firmen multiplizieren, dann sprechen wir über eine große Zahl von Leuten, die aus dem einen oder anderen Grund zur Behörde gehen müssen.“

Adrian van den Hoven, Generaldirektor des Generikaverbands Medicines for Europe zur Auswahl des neuen Standorts der europäischen Arzneimittelbehörde EMA.

Frage: Wann kommen die gut 900 EMA-MitarbeiterInnen noch zum ungestörten Arbeiten?

Quelle: Michalopoulos S (2017) EU drug agency should be 'easily' accessible to all. EURACTIV 6. Juli. www.euractiv.com/section/health-consumers/interview/pharma-expert-eu-drug-agency-should-be-easily-accessible-to-all