Wie robust sind Zulassungen von konventionellen Arzneimitteln durch FDA und EMA?

Description

Eine Klarstellung anhand von Peter C. GÃ¸tzsches neuem Buch â??Mental Health Survival Kit and Withdrawal From Psychiatric Drugsâ?• (2020). Copenhagen: Institute for Scientific Freedom.

Wer dem Blog www.homÃ¶opathie-forschung.info folgt, der hat gesehen, dass ich eine Reihe Ã¼ber die populÃ¤rsten IrrtÃ¼mer zur HomÃ¶opathie verfasst habe. Teil 4 behandelt die hÃ¤ufig gehÃ¶rte Meinung, es gÃ¤be keine vernÃ¼nftige PrÃ¼fung und Zulassung homÃ¶opathischer Arzneien. Darin habe ich beschrieben, wie der Zulassungsprozess fÃ¼r HomÃ¶opathika funktioniert â?? Registrierung fÃ¼r Einzelsubstanzen und wissenschaftliche Nachweise in Form von Studien fÃ¼r beanspruchte Indikationen, Ã¤hnlich wie bei konventionellen Medikamenten auch.

Darin habe ich auch beschrieben, dass fÃ¼r konventionelle Medikamente zwar randomisierte Studien vorgelegt werden mÃ¼ssen, dass aber normalerweise zwei positive Studien reichen, um eine Zulassung zu erlangen und dass es irrelevant ist, wie viele negative, also nicht signifikante Studien vorgelegt werden. Zwar mÃ¼ssen die Arzneimittelhersteller alle Studien, auch die negativen, einreichen, aber die BehÃ¶rde prÃ¼ft nur, ob mindestens 2 positive vorgelegt werden, die anderen sehen sie als â??gescheiterteâ?? Studien an. Damit ist nicht das Arzneimittel gescheitert, sondern die Studien.

Ich hatte nun Gelegenheit, anlÃ¤sslich eines E-Mail-Austausches diese Behauptung nochmals genauer zu untermauern.

Irving Kirsch war meines Wissens einer der Ersten, der dies prominent publik gemacht hat und durch eine Freedom-of-Information (FoI) Act Anfrage an die FDA das Konvolut ALLER dort eingereichten Antidepressionsstudien bekam; der gleiche Datensatz lag dann auch der Gruppe um Rosenthal und Turner vor. 31% der 74 Studien waren nicht publiziert. Sie waren der FDA vorgelegt worden und alle Arzneimittel, auch die mit negativen Studien, waren zugelassen [1, 2].

Hier sind einige Belege dafÃ¼r, dass es genau so ist, wie ich sage:

Â© Prof. Harald Walach

Neuraminidasehemmer

Die Neuraminidasehemmer â?? Tamiflu ist der bekannteste â?? waren im Zuge der Vogelgrippe-Epidemie ab 2005 und dann wÃ¤hrend der Schweinegrippe 2010 massiv beworben worden. Die WHO empfahl allen Regierungen solche Medikamente bereitzuhalten. Die europÃ¤ischen LÃ¤nder horteten Tamiflu millionenfach. 6,7 Milliarden Schweizer Franken wurden alleine im Jahr 2009 dafÃ¼r ausgegeben [3]. Die Substanz war beworben worden als einziger Retter in der Not, mit prÃ¤ventiver und therapeutischer Potenz, gestÃ¼tzt auf die publizierten Studien [4]. Die Autoren des Cochrane Reviews, Jefferson, Doshi und Kollegen hatten allerdings die unpublizierten Daten von Roche angefordert aber nicht erhalten. Genauer gesagt: Sie hatten sich geweigert, die damit verbundene VerschwiegenheitserklÃ¤rung zu unterzeichnen, die auch ein Schweigen Ã¼ber die Existenz einer solchen ErklÃ¤rung nÃ¶tig gemacht hÃ¤tte [5].

Nach einem lÃ¤ngeren Ringen mit der EMA, das Peter C. GÃ¸tzsche beschreibt [6], wurde schlieÃ?lich Ã¼ber das europÃ¤ische Informationsfreiheitsgesetz eine Einsicht in alle Studienunterlagen der europÃ¤ischen ZulassungsbehÃ¶rde mÃ¶glich. Dabei ergab sich, dass die Vermutung tatsÃ¤chlich richtig war: Negative Studien lagen fÃ¼r viele Medikamente vor, so auch fÃ¼r Tamiflu und andere Neuraminidasehemmer, aber diese negativen Studien hatten keinen Einfluss auf die Zulassung, solange positive vorlagen. Diese Praxis gilt meines Wissens immer noch.

Eine neue Analyse der Cochrane Gruppe um Jefferson und Doshi, die alle, auch die negativen Studien einschloss, zeigte dann auch, dass die Wirksamkeit solcher Substanzen zur PrÃ¤vention und zur Behandlung von Grippe marginal ist, genauer eine Dauer der Symptomreduktion von 7 auf 6,3 Tage, eine andere Substanz dieser Klasse reduzierte die Symptome um 0,6 Tage. Es zeigten sich keine Effekte in der Prophylaxe und bei LungenentzÃ¼ndung nur, wenn man subjektiv berichtete Symptome betrachtete. Das Risiko eine Bronchitis zu erleiden wurde leicht gesenkt, aber die EffektstÃ¤rke war klein; man mÃ¼sste 56 Menschen behandeln um einen Erfolg zu sehen. Das aber ist angesichts des ziemlich unangenehmen Nebenwirkungsprofils keine gute Idee. Dazu gehÃ¶ren neben Ã?belkeit und Erbrechen vor allem eine reduzierte Immunreaktion â?? die AntikÃ¶rpertiter sind in den Behandlungsgruppen niedriger â?? und ein erhebliches Risiko fÃ¼r psychiatrische Symptome.

Beispiele von GÃ¸tzsche

Peter C. GÃ¸tzsche beschreibt in seinem neuen Buch â??*Mental Health Survival Kit and Withdrawal From Psychiatric Drugs*â??, das ich an dieser Stelle gerne weiterempfehle (siehe Link oben) einige weitere drastische Beispiele:

Lamotrigine

FÃ¼r das Antiepileptikum Lamotrigine gibt es nur 2 publizierte positive Studien in der Literatur; 7 groÃ?e negative Studien wurden nicht publiziert. GÃ¸tzsche schreibt dazu: â??*Two positive trials are all it takes for FDA approval and the agency regards the others as failed trials, even though we see a failed drug. You need to have a vivid fantasy to imagine what goes on at drug agencies, and the length to which they are willing to go to accommodate the interests of the drug industry*.â?? [7] (Dieses Literaturzitat hat mir Peter C. GÃ¸tzsche am 25.6.2020 per E-Mail geschickt, er verwendet es auch in seinem Buch.)

Reboxetin

Â© Prof. Harald Walach

Reboxetin ist ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der in Europa zur Behandlung von Depressionen zugelassen ist. In den USA versagte die FDA die Zulassung. In Europa war eine einzige positive Studie genug fÃ¼r die Zulassung. Der Fall ist in GÃ¸tzsches Buch â??Deadly Psychiatryâ?? beschrieben [8]. Nach einem lÃ¤ngeren Hickhack mit dem deutschen Institut fÃ¼r QualitÃ¤t und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) musste Pfizer schlieÃ?lich die Daten, auch die negativen Studien, freigeben.

Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit nicht belegt war, wenn man alle negativen Studien mit einrechnete (Odds Ratio = 1.24, 95% Konfidenzintervall 0.98 â?? 1.56, also nicht signifikant), aber die publizierte mit einer sehr groÃ?en EffektstÃ¤rke ausschloÃ? (Odds Ratio = 11.24, 95% Konfidenzintervall 3,1 â?? 42,1, also hochsignifikant). â??*When two cofidence intervals are so far apart, we suspect fraud*â?•, schreibt Peter GÃ¸tzsche hierzu in seiner E-Mail. Ob das so stimmt, ist fÃ¼r die Diskussion hier unerheblich. Sie zeigt aber: Die Zulassung beruht in aller Regel nur auf den positiven Studien, die negativen werden ignoriert.

Antipsychotika

Eine Studie zu Antipsychotika, die die publizierte Literatur mit der Datenbank der FDA verglich, fand, dass 4 von 24 Studien unpubliziert waren, von denen 3 negativ waren und den aktiven Vergleichsarm â?? meistens eine schon eingefÃ¼hrte, bekannte Medikation â?? als wirksamer erscheinen lieÃ? [9].

Publikationsbias

Wer damit noch nicht zufrieden ist, findet jede Menge weiteres Material in Peter C. GÃ¸tzsches BÃ¼chern [6, 8] und in der umfangreichen Literatur zu Publikationsbias [10]. So hat etwa ein systematischer Review Ã¼ber 48 Cochrane Reviews geschÃ¤tzt, dass 54% dieser Reviews einen Publikationsbias aufweisen, dass also unpublizierte Studien vorliegen mÃ¼ssen [11]. Und wo befinden sich diese unpublizierten Studien? In den Schubladen der Pharmafirmen, die sie initiieren, die sie bezahlen, denen sie daher auch gehÃ¶ren und die deswegen Ã¼ber Publikation oder UnterdrÃ¼ckung der Information entscheiden kÃ¶nnen. Den BehÃ¶rden mÃ¼ssen sie diese Studien vorlegen und tun das auch. Warum auch nicht? Es hat ja keinen Einfluss auf die Entscheidung der BehÃ¶rde, solange positive Studien vorhanden sind.

Fazit

Damit will ich es bewenden lassen. Die Beispiele â?? und sie kÃ¶nnten vermehrt werden â?? zeigen im Ã?berfluss: Die Praxis der ZulassungsbehÃ¶rden, sowohl der europÃ¤ischen EMA als auch der amerikanischen FDA, sind ziemlich Ã¤hnlich. Bei einem neu zugelassenen Medikament mÃ¼ssen ein oder zwei randomisierte kontrollierte Studien vorgelegt werden. Sie sind meistens placebo-kontrolliert, wenn es sich um eine komplett neue Substanz handelt. Falls es bereits einen guten Behandlungsstandard gibt, dann kÃ¶nnen die Studien auch als Vergleichsstudien gegen die Standardbehandlung angelegt sein.

Wie viele negative Studien vorgelegt werden, ist fÃ¼r die Zulassung unerheblich; wenn das nicht so wÃ¤re, dann wÃ¤ren sowohl Peter GÃ¸tzsche als auch ich und eine Reihe anderer Autoren schon lÃ¤ngst mit Verleumdungsklagen Ã¼berzogen worden. Diese Daten liegen bei den ZulassungsbehÃ¶rden und kÃ¶nnen Ã¼ber das Informationsfreiheitsgesetz von Wissenschaftlern und BÃ¼rgern eingesehen werden. Weil das bedeutet, dass man sich durch tausende von Seiten Material wÃ¼hlen muss, machen das nur Wissenschaftler oder BehÃ¶rden mit erheblichen Ressourcen. Dass es in Europa mÃ¶glich ist, haben wir Peter GÃ¸tzsche zu verdanken, der seinerzeit den Streit mit der EMA ausgefochten hat.

Â© Prof. Harald Walach

Auch daher lege ich sein neues Buch allen Lesern meines Blogs ans Herz. Falls es jemand gibt, der es ins Deutsche Ã¼bersetzen will: er sucht noch jemand, der das ehrenamtlich tut. Ich werde bei anderer Gelegenheit, sobald ich Zeit hatte, es ausfÃ¼hrlicher zu lesen, hier eine Besprechung verÃ¶ffentlichen. Bleibt mir noch, meinem E-Mail-Korrespondenten zu danken, dessen Behauptung, dass ich keine Ahnung hÃ¤tte, der Anlass fÃ¼r diesen Beitrag war.

Literatur

1. Turner, E.H., et al., *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.* New England Journal of Medicine, 2008. **358**: p. 252-260.
2. Kirsch, I., et al., *Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration.* PLoS Medicine, 2008. **5**(2): p. e45.
3. Jefferson, T., et al., *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children (Review).* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(1): p. Art. No: CD008965.
4. Jefferson, T., et al., *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis.* British Medical Journal, 2009. **339**: p. b5106.
5. Doshi, P., *Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review.* British Medical Journal, 2009. **339**: p. b5164.
6. GÃ¸tzsche, P.C., *Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma Has Corrupted Health Care*. 2013, London: Radcliff.
7. Ghaemi, S.N., *The failure to know what isnâ??t known: negative publication bias with lamotrigine and a glimpse inside peer review.* Evidence Based Mental Health, 2009. **12**: p. 65-68.
8. GÃ¸tzsche, P.C., *Deadly Psychiatry and Organised Denial*. 2015, Copenhagen: Peopleâ??s Press.
9. Turner, E.H., D. Knoepflmacher, and L. Shapley, *Publication bias in antipsychotic trials: An analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database.* PLoS Medicine, 2012. **9**(3): p. e1001189A.
10. Schooler, J., *Unpublished results hide the decline effect.* Nature, 2011. **470**: p. 437.
11. Sutton, A.J., et al., *Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses.* British Medical Journal, 2000. **320**: p. 1574-1577.

Date Created
26.06.2020

Â© Prof. Harald Walach