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

Description

Eine Klarstellung anhand von Peter C. Gøtzsches neuem Buch „Mental Health Survival Kit and Withdrawal From Psychiatric Drugs" (2020). Copenhagen: Institute for Scientific Freedom.

Wer dem Blog www.homöopathie-forschung.info folgt, der hat gesehen, dass ich eine Reihe über die populärsten Irrtümer zur Homöopathie verfasst habe. Teil 4 behandelt die häufig gehörte Meinung, es gäbe keine vernünftige Prüfung und Zulassung homöopathischer Arzneien. Darin habe ich beschrieben, wie der Zulassungsprozess für Homöopathika funktioniert – Registrierung für Einzelsubstanzen und wissenschaftliche Nachweise in Form von Studien für beanspruchte Indikationen, ähnlich wie bei konventionellen Medikamenten auch.

Darin habe ich auch beschrieben, dass für konventionelle Medikamente zwar randomisierte Studien vorgelegt werden müssen, 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 müssen die Arzneimittelhersteller alle Studien, auch die negativen, einreichen, aber die Behörde prüft nur, ob mindestens 2 positive vorgelegt werden, die anderen sehen sie als „gescheiterte" Studien an. Damit ist nicht das Arzneimittel gescheitert, sondern die Studien.

Ich hatte nun Gelegenheit, anlässlich 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 dafür, dass es genau so ist, wie ich sage:

© Prof. Harald Walach

Neuraminidasehemmer

Die Neuraminidasehemmer – Tamiflu ist der bekannteste – waren im Zuge der Vogelgrippe-Epidemie ab 2005 und dann während der Schweinegrippe 2010 massiv beworben worden. Die WHO empfahl allen Regierungen solche Medikamente bereitzuhalten. Die europäischen Länder horteten Tamiflu millionenfach. 6,7 Milliarden Schweizer Franken wurden alleine im Jahr 2009 dafür ausgegeben [3]. Die Substanz war beworben worden als einziger Retter in der Not, mit präventiver und therapeutischer Potenz, gestützt 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 Verschwiegenheitserklärung zu unterzeichnen, die auch ein Schweigen über die Existenz einer solchen Erklärung nötig gemacht hätte [5].

Nach einem längeren Ringen mit der EMA, das Peter C. Gøtzsche beschreibt [6], wurde schließlich über das europäische Informationsfreiheitsgesetz eine Einsicht in alle Studienunterlagen der europäischen Zulassungsbehörde möglich. Dabei ergab sich, dass die Vermutung tatsächlich richtig war: Negative Studien lagen für viele Medikamente vor, so auch für 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 Prävention 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 Lungenentzündung nur, wenn man subjektiv berichtete Symptome betrachtete. Das Risiko eine Bronchitis zu erleiden wurde leicht gesenkt, aber die Effektstärke war klein; man müsste 56 Menschen behandeln um einen Erfolg zu sehen. Das aber ist angesichts des ziemlich unangenehmen Nebenwirkungsprofils keine gute Idee. Dazu gehören neben Übelkeit und Erbrechen vor allem eine reduzierte Immunreaktion – die Antikörpertiter sind in den Behandlungsgruppen niedriger – und ein erhebliches Risiko für psychiatrische Symptome.

Beispiele von Gøtzsche

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

Lamotrigine

Für das Antiepileptikum Lamotrigine gibt es nur 2 publizierte positive Studien in der Literatur; 7 große negative Studien wurden nicht publiziert. Gøtzsche schreibt dazu: „*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*.“ [7] (Dieses Literaturzitat hat mir Peter C. Gøtzsche am 25.6.2020 per E-Mail geschickt, er verwendet es auch in seinem Buch.)

Reboxetin

© 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 für die Zulassung. Der Fall ist in Gøtzsches Buch „Deadly Psychiatry“ beschrieben [8]. Nach einem längeren Hickhack mit dem deutschen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) musste Pfizer schließlich 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 – 1.56, also nicht signifikant), aber die publizierte mit einer sehr großen Effektstärke ausschloß (Odds Ratio = 11.24, 95% Konfidenzintervall 3,1 – 42,1, also hochsignifikant). „ *When two cofidence intervals are so far apart, we suspect fraud*”, schreibt Peter Gøtzsche hierzu in seiner E-Mail. Ob das so stimmt, ist für 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 – meistens eine schon eingeführte, bekannte Medikation – als wirksamer erscheinen ließ [9].

Publikationsbias

Wer damit noch nicht zufrieden ist, findet jede Menge weiteres Material in Peter C. Gøtzsches Büchern [6, 8] und in der umfangreichen Literatur zu Publikationsbias [10]. So hat etwa ein systematischer Review über 48 Cochrane Reviews geschätzt, dass 54% dieser Reviews einen Publikationsbias aufweisen, dass also unpublizierte Studien vorliegen müssen [11]. Und wo befinden sich diese unpublizierten Studien? In den Schubladen der Pharmafirmen, die sie initiieren, die sie bezahlen, denen sie daher auch gehören und die deswegen über Publikation oder Unterdrückung der Information entscheiden können. Den Behörden müssen sie diese Studien vorlegen und tun das auch. Warum auch nicht? Es hat ja keinen Einfluss auf die Entscheidung der Behörde, solange positive Studien vorhanden sind.

Fazit

Damit will ich es bewenden lassen. Die Beispiele – und sie könnten vermehrt werden – zeigen im Überfluss: Die Praxis der Zulassungsbehörden, sowohl der europäischen EMA als auch der amerikanischen FDA, sind ziemlich ähnlich. Bei einem neu zugelassenen Medikament müssen 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 können die Studien auch als Vergleichsstudien gegen die Standardbehandlung angelegt sein.

© Prof. Harald Walach

Wie viele negative Studien vorgelegt werden, ist für die Zulassung unerheblich; wenn das nicht so wäre, dann wären sowohl Peter Gøtzsche als auch ich und eine Reihe anderer Autoren schon längst mit Verleumdungsklagen überzogen worden. Diese Daten liegen bei den Zulassungsbehörden und können über das Informationsfreiheitsgesetz von Wissenschaftlern und Bürgern eingesehen werden. Weil das bedeutet, dass man sich durch tausende von Seiten Material wühlen muss, machen das nur Wissenschaftler oder Behörden mit erheblichen Ressourcen. Dass es in Europa möglich ist, haben wir Peter Gøtzsche zu verdanken, der seinerzeitden Streit mit der EMA ausgefochten hat.

Auch daher lege ich sein neues Buch allen Lesern meines Blogs ans Herz. Falls es jemand gibt, der es ins Deutsche übersetzen will: er sucht noch jemand, der das ehrenamtlich tut. Ich werde bei anderer Gelegenheit, sobald ich Zeit hatte, es ausführlicher zu lesen, hier eine Besprechung veröffentlichen. Bleibt mir noch, meinem E-Mail-Korrespondenten zu danken, dessen Behauptung, dass ich keine Ahnung hätte, der Anlass für 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. Gøtzsche, 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 isn't known: negative publication bias with lamotrigine and a glimpse inside peer review.* Evidence Based Mental Health, 2009. **12**: p. 65-68.
8. Gøtzsche, P.C., *Deadly Psychiatry and Organised Denial*. 2015, Copenhagen: People'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

© Prof. Harald Walach

26.06.2020

© Prof. Harald Walach