

Vorteil Hersteller – Nachteil Patient

Die EMA will die Standards bei der Arzneizulassung senken

**Martina Keller
(Hamburg), Journalistin**

Adaptive Pathways heißt das Stichwort, unter dem die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ein Modellprojekt vorantreibt. Medikamente sollen schneller auf den Markt kommen, ohne dass Wirksamkeit und Sicherheit abschließend geprüft sind. Das Risiko tragen die Patienten.

Der Mann, der das Adaptive-Pathways-Projekt vorantreibt, ist der österreichische Pharmakologe Hans-Georg Eichler. Der 59-Jährige ist seit 2007 Leitender Mediziner der EMA in London, er koordiniert dort die Aktivitäten der wissenschaftlichen Komitees und berät in Sachen Wissenschaft und Public Health. Zuvor war Eichler an der Medizinischen Universität Wien Vize-Rektor für Forschung & Internationale Beziehungen – und der Professor hat auch Erfahrungen in der Pharmaindustrie gesammelt, bei den Ciba-Geigy Research Labs in England und bei Merck & Co in New Jersey.

Eichler begründet seinen Vorstoß mit Patientenwünschen – dem frühzeitigen Zugang zu neuen Therapien. In einem von ihm mitverfassten Papier zitiert er eine Patientin, die sich 2014 bei einer Konferenz in Washington zu Wort meldete: »Das sicherste Medikament, das ... zu spät kommt, nützt einem Patienten nichts.« Deshalb will Eichler vielversprechende neue Wirkstoffe schrittweise zulassen. Auf Basis weniger Daten, etwa aus einer Phase-II-Studie, soll ein neues Präparat zunächst für eine beschränkte Gruppe von Patienten erlaubt werden, etwa solche mit bestimmten genetischen Merkmalen, bei denen es am ehesten wahrscheinlich ist, dass das Präparat wirkt. Sobald noch fehlende Daten nacherhoben sind, kann der Hersteller eine breitere Zulassung beantragen.

Das Konzept entstand während eines Forschungsaufenthalts von Eichler an der Denkfabrik New Drug Development Paradigms (Newdigs) in den USA. Eichler publizierte die erste Veröffentlichung 2012 gemeinsam mit weiteren Behördenmitarbeitern, Wissenschaftlern und Pharmavertretern. Die Industrie stellte mehr als die Hälfte der 23 Autoren. Das Newdigs ist am Center for Biomedical Innovation des Massachusetts Institute of Technology angesiedelt und pharmagesponsert. Geht es nach Eichler und Co-Autoren, wird die Adaptive-Pathways-Strategie »das bevorzugte Verfahren der Zukunft«.

Kritiker fürchten, dass aussagekräftige Daten kaum mehr erhoben werden können, wenn ein Medikament erst mal auf dem Markt ist. Eichler teilt diese Bedenken nicht. Bei einem Vortrag während des Herbstsymposiums 2015 des Köl-

ner Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) plädierte er für eine Vielzahl von Methoden, die den bisherigen Goldstandard in der Arzneimittelforschung, die randomisierte kontrollierte Studie (*Siehe Randbemerkung*), ergänzen sollten. Nötig sei ein Lifespan-Management von Produkten, also eine Beobachtung über die gesamte Zeit am Markt, schließlich wisse man zu keinem Zeitpunkt alles über ein Medikament. Die ethische Kernfrage sei, ob künftige Patienten nicht ein gewisses Ausmaß an Unsicherheit bei der Behandlung in Kauf nehmen müssten zugunsten von gegenwärtigen Patienten, die sich einen schnelleren Zugang zu neuen Mitteln wünschten.

»Halbgare Daten«

»Adaptive Licensing macht BürgerInnen zu Versuchskaninchen«, kommentiert dies die industriekritische BUKO-Pharma-Kampagne aus Bielefeld. Die entscheidende Schwäche des Konzepts sei, dass nacherhobene Daten nicht randomisiert und wenig verlässlich seien. Auch der Bremer Pharmakologe Bernd Mühlbauer ist skeptisch. Aufgrund von »halbgaren Daten« aus beschleunigten Verfahren würden erwünschte Wirkungen überschätzt, unerwünschte dagegen unterschätzt.

Ein klassisches Beispiel ist Rosiglitazon: Die FDA ließ das Medikament im Jahr 2000 mit der Auflage zu, weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erheben. Schnell entwickelte sich Rosiglitazon zum weltweit meist verkauften Präparat gegen Diabetes. Schon in den ersten zwei Jahren nach der Zulassung veranlassten allerdings Meldungen über Herzprobleme nach Rosiglitazon-Einnahme die FDA zu einem Warnhinweis. Erst 2010 wurde das Mittel jedoch vom Markt genommen: Eine Metaanalyse zahlreicher Studien hatte ein erhöhtes Herzkreislaufisiko ergeben. Nach einer Schätzung der FDA im Jahr 2007 hatte Rosiglitazon bereits zu diesem Zeitpunkt allein in den USA 83.000 zusätzliche Herzinfarkte verursacht.

Neben vermeintlichen Patientenwünschen sieht Eichler den Trend zur »personalisierten Medizin« (*Siehe Randbemerkung Seite 9*) als Triebfeder für die Adaptive Pathways. »In der Vergangenheit hat man oft einer Mehrzahl von Patienten möglicherweise hilfreiche Behandlungen vorenthalten, um eine kleine Minderheit von Patienten zu schützen, die schwerwiegende Nebenwirkungen erleiden könnten, aber im Vorhinein nicht identifizierbar waren.« Heutzutage würden Arzneien zunehmend für Untergruppen von Patienten, etwa mit bestimmten, ▶

Randomisiert und kontrolliert

In der Arzneimittelforschung gilt die randomisierte kontrollierte Studie (RCS) als »Goldstandard«, um Wirksamkeit, Nutzen und Risiken von Präparaten zu ermitteln und zu bewerten. Um aussagekräftige Vergleiche zu ermöglichen, werden die Versuchspersonen aufgeteilt: Die eigentliche Prüfgruppe nimmt das zu testende, neue Arzneimittel ein. Die Kontrollgruppe erhält entweder ein Scheinmedikament (Placebo) oder einen Wirkstoff, der als aktueller Behandlungsstandard gilt. Von »randomisiert« sprechen Fachleute, wenn die Zuordnung der Teilnehmer zur Prüf- und zur Kontrollgruppe per Zufallsverfahren vorgenommen wurde. Um Verzerrungen zu vermeiden, werden die Studien zudem häufig »doppelt verblindet«, soll heißen: Weder der Versuchsleiter noch die Testpersonen wissen während der Arzneimittelprüfung, zu welcher Gruppe sie gehören.

► genetischen Eigenschaften, zugelassen. Es sei dann aber schwierig, genügend Patienten für eine Studie nach herkömmlichem wissenschaftlichen Standard zusammen zu bekommen. Auch in dieser Hinsicht müsse man mit mehr Unsicherheit leben. EMA-Chef Guido Rasi formulierte es 2015 bei einer Konferenz in Riga so: »Von der Unsicherheit in der Voraussage, die randomisierte klinische Studien bieten, müssen wir uns hin bewegen zur Sicherheit, die das Monitoring bietet.«

Fragwürdige Beschleunigungen

Kandidaten für die schrittweise Zulassung könnten laut Eichler Wirkstoffe sein, bei denen es wahrscheinlich sei, dass sie bei einem noch ungelösten medizinischen Problem erfolgreich seien. Um die Chance auf Erfolg zu beurteilen, sollen neue Einsichten in Wirkmechanismen helfen oder Daten zu sogenannten Ersatzparametern – das sind Laborwerte wie etwa der Blutzuckerspiegel, von deren Beeinflussung man sich positive Effekte erhofft.

Mühlbauer hält diesen Ansatz für fragwürdig. Beim IQWiG-Herbstsymposium listete er eine Reihe von Medikamenten auf, bei denen man zu Unrecht auf Ersatzparameter vertraut hatte. Beispiel Torcetrapib, ein Cholesterinsenker. Erste Studien lieferten Hinweise darauf, dass der Wirkstoff den Anteil des »guten« HDL-Cholesterins im Blut von Patienten steigerte. Hersteller Pfizer, ermutigt durch diese Resultate, startete 2004 eine große Zulassungsstudie mit 15.000 Patienten, die auf fünf Jahre ausgelegt war. Wegen der guten Daten beim Ersatzparameter rechnete der Konzern allerdings schon im Folgejahr mit einer Zulassung durch die FDA. Doch daraus wurde nichts. Statt Menschenleben zu retten, führte Torcetrapib zu vermehrten Todesfällen. Die Studie wurde abgebrochen.

Die Adaptive Pathways sind nicht der erste Versuch, die Arzneimittelzulassung zu beschleunigen. Die USA führten bereits 1992 den so genannten Accelerated Approval ein, 1997 folgte das Fasttrack-Verfahren, 2012 die Breakthrough-Therapy-Regelung. In Europa gibt es seit 1993 den Approval under exceptional Circumstances und seit 2005 die Conditional Marketing Authorisation. Auch Medikamente für seltene Krankheiten müssen bei der Zulassung nicht die üblichen wissenschaftlichen Standards erfüllen. Die Zeitspanne von der Patentanmeldung bis zur Zulassung hat sich nach Recherchen der BUKO-Pharma-Kampagne bereits halbiert: von über elf Jahren Mitte der 1970er-Jahre auf unter sechs Ende der 1990er-Jahre.

Die Pharmaunternehmen freut das. »Jeder zusätzliche Tag, den sie hohe Monopolpreise verlangen können, kann Millionen wert sein«, sagt BUKO-Mitarbeiter Jörg Schaaber. Aber was

bringen die schnellen Zulassungen den Patienten? Laut Schaaber hat die EMA das niemals systematisch aufgearbeitet.


Kritische Wissenschaftler haben dafür genauer hingeschaut. So untersuchten Mitarbeiter der FDA, was aus 35 Krebsmedikamenten wurde, die ihre Behörde zwischen 1992 und 2010 im beschleunigten Verfahren für 47 neue Indikationen zugelassen hatte: Ein klinischer Nutzen bestätigte sich nach der Zulassung nur bei 26 der 47 neuen Indikationen. In fünf Fällen dauerte es zwischen fünf und zehn Jahren, bis klar war, dass ein Mittel keinen klinischen Nutzen hatte. So lange waren somit nutzlose Medikamente vermarktet worden – »eine unakzeptable Zeitspanne«, urteilten die Autoren.

Ähnlich miserabel sieht die Bilanz in Europa aus. Nach einer Untersuchung der pharmakritischen Zeitschrift *Prescrire* wurden zwischen 2006 und 2014 in der EU 22 Medikamente vorläufig zugelassen (»approved conditionally«). 27% erwiesen sich als inakzeptabel, das heißt ohne erwiesenen Nutzen, aber mit möglichen oder realen Nachteilen. Bei 28% steht eine Beurteilung mangels Daten noch aus. 9% bringen keine Neuerungen, und nur je 18% sind möglicherweise hilfreich oder bieten einen klaren Vorteil.

Die Kritiker haben auch ganz praktische Bedenken: Wie will man die Anwendung eines Medikaments auf eine kleine Untergruppe von Patienten beschränken, damit nicht noch mehr Menschen ungeklärten Risiken ausgesetzt sind? Selbst Eichler räumt ein, dass dies ein ungelöstes Problem sei. Denn auch ganz normal zugelassene Arzneimittel werden oft jenseits der zugelassenen Indikation verschrieben. Wer soll das kontrollieren, wie kann man Verstöße sanktionieren? Und welche Patienten werden sich noch für randomisierte Studien zur Verfügung stellen, bei denen die Probanden nach dem Zufallsprinzip aufgeteilt werden, wenn andere Betroffene das neue Medikament längst verschrieben bekommen?

Pilotprojekt ohne Transparenz

Die EMA treibt ihre Pläne voran. Im März 2014 gab die Behörde bekannt, dass ein Pilotprojekt zum Adaptive Licensing vorgesehen sei. Bewerben können sich Firmen, die einen vielversprechenden Wirkstoff für ein Gesundheitsproblem mit hohem Behandlungsbedarf entwickelt haben, gedacht ist an Phase-II-Studien oder sogar eine frühere Entwicklungsphase. Mehr als 30 Bewerbungen sind bei der EMA eingegangen, sechs werden ausgewählt.

Ein erster Bericht soll Ende 2016 vorgelegt werden. Um welche Wirkstoffe es sich handelt, behandelt die Behörde vertraulich, Anfragen der Pharma-Kampagne bleiben unbeantwortet. Transparenz sieht anders aus. 

Zukunftsvision

Im Februar 2013 hat das Bundesforschungsministerium (BMBF) einen »Aktionsplan Individualisierte Medizin« veröffentlicht. Von 2013 bis 2016 würden entsprechende Forschungs- und Entwicklungsvorhaben mit 360 Millionen Euro gefördert. Im Kern gehe es darum, »biologische Faktoren zu erfassen, die die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, den Verlauf und die Heilung von Krankheiten sowie auch die Wirkung von Therapien bei jedem Menschen in einer einzigartigen und damit charakteristischen Weise bestimmen«. Wissenschaftliche Ergebnisse sollten zügig in die klinische Praxis und Gesundheitswirtschaft überführt werden. Wie das aussehen könnte, visioniert das BMBF auf Seite 11 des Aktionsplans: »Validierte Biomarker sollen die Identifizierung von einzelnen Patienten oder Patientengruppen ermöglichen, bei denen bestimmte Präventions- oder Behandlungsstrategien Erfolg versprechen. Dabei geht die Entwicklung von diagnostischen Verfahren und Therapeutika Hand in Hand. Zukünftig wird der Arzt die Behandlungsstrategie ganz wesentlich auf die Ergebnisse von Biomarker-Bestimmungen aufbauen. Bei der Identifizierung und Validierung neuer therapeutischer Angriffspunkte besteht eine Herausforderung darin, in Studien systematisch die molekularen, patientenspezifischen Informationen mit dem Auftreten von Wirkungen und Nebenwirkungen in Beziehung zu setzen. Diese Herausforderung bezieht sich sowohl auf Neuentwicklungen und zugelassene Wirkstoffe, als auch auf Arzneimittelkombinationen, die bei der Behandlung von multimorbiden Patienten eingesetzt werden. So könnte die Anwendung dieser Medikamente individuell eingestellt werden, um sie verträglicher zu machen.«