



ISDB Deklaration zu Fortschritten in der medikamentösen Therapie

Paris, 15.-16. November 2001

Das Symposium fand
statt bei
La revue Prescrire,
83, boulevard Voltaire,
Paris (Frankreich).
Es wurde finanziert
durch die *International
Society of Drug
Bulletins* (ISDB) und
einzelne ISDB-
Mitglieder.



VERFASSER DER DEKLARATION

Die unten genannten Teilnehmer und Reviewer haben kontinuierlich mehrere Monate lang zur Bearbeitung der Deklaration beigetragen.

MITGLIEDER DER ARBEITSGRUPPE:

- Danielle Bardelay, *La revue Prescrire (ISDB), Frankreich*
- Wolfgang Becker-Brüser, *arznei-telegramm (ISDB), Deutschland*
- Hirokuni Beppu, *The Informed Prescriber (ISDB), Japan*
- Pierre Chirac, *Médecins Sans Frontières, Frankreich*
- Joe Collier, *Drug and Therapeutics Bulletin (ISDB), Großbritannien*
- Gita Fernando, *Sri Lanka Prescriber (ISDB), Sri Lanka*
- Maria Font, *Dialogo sui Farmaci (ISDB), Italien*
- Rokuro Hama, *Kusuri-no-Check (ISDB), Japan*
- Andrew Herxheimer, *DIPEX, Großbritannien*
- Christophe Kopp, *ISDB Chairman, Frankreich*
- Ksenija Makar-Ausperger, *Pharmaca Drug Bulletin (ISDB), Kroatien*
- Gilles Mignot, *La revue Prescrire (ISDB), Frankreich*
- José Recalde, *Boletín Terapéutico Andaluz (ISDB), Spanien*
- Keiko Sakaguchi, *Kusuri-no-Check (ISDB), Japan*
- Andrea Tarr, *ISDB Committee, Drug and Therapeutics Bulletin, Großbritannien*
- Gianni Tognoni, *Informazioni sui Farmaci and Ricerca & Pratica (ISDB), Italien*
- Bruno Toussaint, *La revue Prescrire (ISDB), Frankreich*
- Elisabeth Veyriac, *La revue Prescrire (ISDB), Frankreich*
- Bozidar Vrhovac, *Pharmaca Drug Bulletin (ISDB), Kroatien*

INHALT

I	Zweck und Einordnung	1
II	Wie therapeutischer Fortschritt zu erkennen ist	2
	Wirksamkeit	
	Sicherheit	
	Gebrauchstauglichkeit	
III	Was die Entwicklung therapeutischer Fortschritte behindert	3
	Politiker und Zulassungsbehörden	
	Organisationen für die Gesundheitsvorsorge	
	Die Forscher	
	Die pharmazeutische Industrie	
IV	Was die Beurteilung eines therapeutischen Fortschritts durch Fachkreise und die Öffentlichkeit behindert	4
V	Vorschläge	6
	Zur Erkennung eines therapeutischen Fortschritts	
	Für Politiker und Arzneimittelbehörden	
	Für Regierungen und internationale Organisationen	
	Für Fachkreise und die Öffentlichkeit	
	Anhang I	9
	Zum Begriff „Verbraucher“	
	Anhang II	9
	Arzneimittelpreise	

FERNER HABEN DIE ISDB-DEKLARATION BEARBEITET:

Gilles Bardelay, *La revue Prescrire, Frankreich*
 Paul Blake, *Martindale - the Complete Drug Reference, Großbritannien*
 Marc Bogaert, *Folia Pharmacotherapeutica, Belgien*
 Isabelle Breton, *La revue Prescrire, Frankreich*
 Jules Desmeules, *Pharma-Flash, Schweiz*
 Silvio Garattini, *Mario Negri Institut, Italien*
 Ellen 't Hoen, *Médecins sans Frontières, Niederlande*
 Mohan Joshi, *Drugs and Therapeutics Letter, Nepal*
 Jacques Juillard, *La revue Prescrire, Frankreich*
 Marc Legrelle, *La revue Prescrire, Frankreich*
 Joel Lexchin, *Health Action International, Kanada*
 Dinesh Mehta, *British National Formulary, Großbritannien*
 Jean Louis Montastruc, *Universität Toulouse, Frankreich*
 Jean Pierre Noiry, *La revue Prescrire, Frankreich*
 Jörg Schaaber, *Pharma-Brief, Deutschland*
 Molly Thomas, *Rational Drugs, Indien*

ISDB-Deklaration zu Fortschritten in der medikamentösen Therapie

Die International Society of Drug Bulletins (ISDB) fördert die Veröffentlichung qualitativ guter unabhängiger Informationen zu Arzneimitteln und Therapeutika für Fachkreise und Laien in allen Ländern.

Eine ISDB-Arbeitsgruppe beriet, was aus der Sicht von Patienten und der Gesellschaft einen wirklichen therapeutischen Fortschritt ausmacht. Die Arbeitsgruppe traf sich vom 15. bis 16. November 2001 in Paris (Frankreich) und veröffentlicht im Namen der ISDB folgende Deklaration.

I Zweck und Einordnung

Anlass für die ISDB-Deklaration sind die Praktiken von pharmazeutischer Industrie und Zulassungsbehörden, die den Unterschied zwischen tatsächlichem therapeutischen Fortschritt und bloßer Neuerung (Pseudoinnovation) verschleiern.

„Innovationen“ befinden sich im Zentrum der Aufmerksamkeit all jener, die mit Arzneitherapie zu tun haben: Die Öffentlichkeit, die Fachkreise und die, die diese informieren, Gesundheitspolitiker und Arzneimittelbehörden, Kassen, die für Arzneimittel bezahlen, sowie die pharmazeutische Industrie. Vor allem Ärzten und Apothekern kommt eine Schlüsselrolle zu, den Nutzen neuer Arzneitherapien zu bewerten und zu entscheiden, ob ein neues Arzneimittel verordnet oder abgegeben werden soll. Individuelle Sachkenntnis muss jedoch durch unabhängige Informationen unterstützt werden. Patienten und die Öffentlichkeit vertrauen darauf, dass ihre Interessen durch die Fachkreise bestmöglich gewahrt werden.

Die pharmazeutische Industrie vermittelt zunehmend den Eindruck, dass die Notwendigkeit bestehe, neue Behandlungsmethoden* rascher zu entwickeln und zuzulassen, damit diese den Patienten möglichst schnell zugänglich sind. Die unabhängigen, Arzneimittel kritisch bewertenden Zeitschriften betonen jedoch, dass diese Strategie irreführend ist. Eine Reihe von ISDB-Zeitschriften bewertet den Nutzen aller neu angebotenen Arzneimittel und veröffentlicht, ob und ggf. in welchem Ausmaß diese Neuerungen die verfügbaren Behandlungsmethoden (medikamentös und nicht medikamentös) erweitern. Insgesamt bringen nur wenige Prozent der jährlich neu zugelassenen Arzneimittel einen relevanten Vorteil für die Patienten im Vergleich zu denen, die bislang auf dem Markt sind.

Die ISDB-Deklaration stellt die Bedürfnisse von Patienten und Fachkreise in den Vordergrund und interpretiert „therapeutischen Fortschritt“ im Sinne von „Vorteil im Vergleich zu bisherigen Therapien“. Die Bedürfnisse der Patienten schließen dabei individuelle und kollektive Bedürfnisse ein.

Der Begriff „Innovation“ deckt drei Konzepte ab:

- Das kommerzielle Konzept: Alle neu vermarkteten Me-too-Produkte (Schein- oder Pseudoinnovationen), neue Substanzen, neue Indikationen, neue galenische Entwicklungen und neue Behandlungsmethoden.
- Das technologische Konzept: Industrielle Innovationen wie die Verwendung von biotechnologischen Methoden oder die Einführung neuer Freisetzungssysteme (Pflaster, Spray u.a.), Isolierung eines Isomers oder eines Metaboliten.
- Das Konzept des therapeutischen Fortschrittes: Eine neue Therapie, die dem Patient einen Vorteil gegenüber bislang existierenden Optionen bringt.

* Bezug genommen wird auf medikamentöse Verfahren (einschließlich traditioneller Mittel), deren neuen Formulierungen oder Indikationen – sowohl in Bezug auf Therapie als auch auf Prophylaxe.

Es liegt im Interesse der pharmazeutischen Industrie, die Unterscheidung zwischen den drei Bereichen zu vernebeln. Mit der Behauptung der Innovation versuchen pharmazeutische Hersteller Arzneimittelbehörden zu beeinflussen und machen Fachkreise und die Öffentlichkeit zum Ziel von Marketing-Maßnahmen. Politiker, Kassen, die für Arzneimittel bezahlen, und Arzneimittelbehörden sollten im Interesse der Öffentlichkeit Behauptungen der Industrie zurückweisen, dass jede Neueinführung automatisch einen therapeutischen Fortschritt bedeutet.

II Wie therapeutischer Fortschritt zu erkennen ist

Um zu beurteilen, ob ein neues Mittel ein therapeutischer Fortschritt ist, müssen Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt werden, aber auch, ob es die Anwendung vereinfacht oder verbessert. Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendungsfreundlichkeit stehen in Wechselbeziehung: Sie müssen gleichzeitig und immer dann erneut beurteilt werden, wenn sich neue Erkenntnisse ergeben. Wichtig ist es, alte Substanzen kontinuierlich in die Bewertung einzubeziehen. Mittel, die nicht mehr nützlich sind, lassen sich dann eliminieren und neue oder bessere Anwendungsmöglichkeiten bereits zugelassener Arzneimittel erkennen. Bei der Beurteilung eines therapeutischen Fortschritts sind auch Kosten- und Qualitätsgesichtspunkte einzubeziehen (siehe Anhang II).

1 - Wirksamkeit

Der Begriff Wirksamkeit beschreibt, wie gut ein Arzneimittel den beabsichtigten Effekt erreicht (beispielsweise Schmerzlinderung, Empfängnisverhütung). Um einen therapeutischen Fortschritt beurteilen zu können, sollte die „Wirksamkeit“ unter den üblichen klinischen Bedingungen geprüft und von in Studien erfassten „Wirkungen“ (Effekten), deren klinische Relevanz offen ist, abgegrenzt werden.

Kontrollierte Vergleichsstudien gelten als Standard für den Beleg der Wirksamkeit von Arzneimitteln. Design und Durchführung solcher Studien sind jedoch oft unzureichend und führen zu unzuverlässigen oder irrelevanten Schlussfolgerungen. Folgende Punkte sind besonders bedenklich:

- a) Studien mit falschen Vergleichssubstanzen, die zum einen für die Patienten eine unzureichende Behandlung zur Folge haben und zum anderen die Ergebnisse wahrscheinlich zu Gunsten des neuen Mittels verfälschen. In diese Kategorie gehören Plazebo-kontrollierte Studien, sofern eine wirksame Behandlung mit günstigem Nutzen-Schaden-Verhältnis existiert. Dies ist nicht akzeptabel.
- b) Studien, in denen Endpunkte gewählt werden, die wenig überzeugend, klinisch irrelevant oder von unzureichender und schwacher methodischer Qualität sind oder ein Risiko der Fehlinterpretation der statistischen Signifikanz bedeuten (beispielsweise Surrogatkriterien statt vorab definierter Endpunkte, Verwendung von Skalen und Methoden, die nicht in der spezifischen klinischen Situation oder Population validiert sind, kombinierte Endpunkte unterschiedlicher Relevanz).
- c) Studien, die in Populationen und/oder unter Bedingungen durchgeführt werden, die nicht für die Situation repräsentativ sind, in der das neue Mittel später angewendet wird.
- d) Besonders umstritten und besorgniserregend sind Nicht-Unterlegenheits- (non-inferiority) oder Äquivalenz-Studien, die einen großen Teil der Industrie-gesponserten klinischen Studien ausmachen. Die Durchführung solcher Studien, die oft für die Zulassung eines neuen Produktes bestimmt sind, werfen beträchtliche ethische Probleme auf:
 - Patienten, die in die Studien einbezogen werden, werden irrig dazu veranlasst, eine bessere Behandlung zu erwarten.
 - Die Forschung orientiert sich nicht am tatsächlichen Bedarf, sondern an den Vermarktungsabsichten der Firmen.

2 - Sicherheit

Neue Arzneimittel werden im Allgemeinen auf der Basis von Studien zugelassen, die auf Prüfung der Wirksamkeit ausgelegt sind. Sicherheitsdaten sind zu diesem Zeitpunkt sekundär.

Relevant in Bezug auf Arzneimittelsicherheit sind einerseits unerwünschte Effekte, die häufig auftreten, andererseits solche, die zwar selten, zugleich aber schwerwiegend sind. Zum Zeitpunkt der Zulassung ist Skepsis angebracht, auch wenn das Sicherheitsprofil eines neuen Arzneimittels akzeptabel erscheint, da seltene unerwünschte Effekte fast immer erst dann erkannt werden, wenn eine größere Zahl von Patienten das Arzneimittel verwendet hat. Präklinische Studien zur Toxizität sind selten öffentlich zugänglich. Über Existenz und Ergebnis gibt es oft keine publizierten Informationen. All diese Daten werden jedoch benötigt, um Nutzen und Schaden unabhängig abschätzen zu können.

Viele Zulassungsbehörden und Institutionen, die unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln erfassen, machen die Daten zu Arzneimittelrisiken den Fachkreisen und der Öffentlichkeit nicht oder nur rudimentär zugänglich.

3 - Gebrauchstauglichkeit von Medikamenten

Die Gebrauchstauglichkeit schließt einfache Anwendung eines Arzneimittels und zugehöriger Hilfsmittel ebenso ein, wie eine geeignete Verpackung. Eine Verbesserung der Gebrauchsfreundlichkeit, die die Zuverlässigkeit der Anwendung des Arzneimittels fördert, kann einen Fortschritt bedeuten. Skepsis ist allerdings angebracht, wenn Behauptungen einer besseren Gebrauchstauglichkeit nicht durch entsprechende Daten belegt werden.

Die Zuverlässigkeit der Anwendung hängt davon ab, wie einfach das Produkt von Patienten anzuwenden ist, von der Behandlungsdauer, den Lagerbedingungen (vor allem in warmen Klimazonen) sowie von Qualität und Tauglichkeit der Verpackung einschließlich des Beipackzettels.

Leichte Anwendbarkeit ist allerdings dann von Nachteil, wenn dadurch schädliche Folgeeffekte begünstigt werden.



Was die Entwicklung therapeutischer Fortschritte behindert

Alle an Arzneimittelforschung und -entwicklung Beteiligten tragen Verantwortung dafür, dass auf therapeutischen Fortschritt hingearbeitet wird.

1 - Politiker und Zulassungsbehörden

Mangel an Transparenz und demokratischer Kontrolle der Aktivitäten von Zulassungsbehörden, aber auch die Tatsache, dass Gebühren für die Zulassung oft mehr als die Hälfte des Budgets von Zulassungsbehörden ausmachen, tragen dazu bei, dass die Bedürfnisse der Öffentlichkeit unzureichend berücksichtigt werden. Als Dienstleister stehen nationale und internationale Zulassungsbehörden untereinander im Wettbewerb um die Zulassungsgebühren. Dies mag dazu führen, dass einige Behörden gegenüber der Industrie nachsichtiger sind. Zudem unterscheiden sich international die Standards der Zulassungen und die gesetzlichen Rahmenbedingungen. Bei Zulassungen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung kann ein Pharmahersteller einen Zulassungsantrag zurückziehen, wenn eine Behörde ein Problem entdeckt, und den Antrag bei einer anderen, lascher verfahrenen Behörde erneut einreichen.

Üblicherweise wird die Tätigkeit einer Zulassungsbehörde an der Zahl und der Schnelligkeit von Marktzulassungen gemessen, statt an der Qualität der Entscheidungen. Die Qualität ist eindeutig unzureichend, wenn Zulassungsbehörden für neue Arzneimittel keine Postmarketing-Studien fordern und wenn zum Zeitpunkt der Zulassung die Belege für Wirksamkeit und Sicherheit nicht ausreichen. Ein solches Vorgehen ist nicht akzeptabel, auch nicht für Arzneimittel, die zur Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen vorgesehen sind.

Hersteller, die Zulassungsbehörden unter Druck setzen, damit diese die Zulassung beschleunigen, behindern die Erkennung eines tatsächlichen therapeutischen Fortschritts.

Die Qualität und Aussagefähigkeit der klinischen Daten, die für eine Zulassung beigebracht werden müssen, sind unzureichend. Die Politik hat die Definition der „Innovation“ weiter verwässert. In Europa wurde die in der Council Directive 87/22/EEC formulierte Forderung nach einem „signifikanten therapeutischen Interesse“ 1993 nicht in die Council Regulation 2309/93 übernommen.

2 - Organisationen für die Gesundheitsvorsorge

Die finanzielle Beteiligung von öffentlicher Hand, öffentlichen Organisationen, Gesundheitsorganisationen und Krankenkassen an Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln hat über die Jahre abgenommen. Das führt dazu, dass Studien, die für die Industrie nicht attraktiv sind, unzureichend gefördert werden. Dies gilt beispielsweise für nichtmedikamentöse Behandlungen (operative Maßnahmen, Physiotherapie, komplementäre und alternative Medizin), Vergleiche mehrerer Arzneimittel, Vergleiche mit Arzneimitteln, die nicht mehr patentiert sind sowie für Studien mit Methoden und Behandlungen von chronischen oder terminalen Zuständen, die kommerziell nicht attraktiv sind, aber eine beträchtliche gesundheitliche Belastung bedeuten, und Studien mit Waisenarzneimitteln (orphan drugs) und seltenen, vernachlässigten Erkrankungen.

3 - Die Forscher

Wegen des Mangels an ausreichender öffentlicher Förderung und dem beträchtlichen (und ökonomisch attraktiven) Druck Industrie-gesponserter Projekte, hat die akademische Gemeinde den Einfluss bei Entscheidungen verloren, welche Prioritäten bei der Erforschung therapeutischer Fortschritte gesetzt werden.

Überwiegend werden kurzzeitige, publikationsorientierte Studien vorgezogen und die Überprüfung therapeutischer Konsequenzen vernachlässigt, die sich aus zahlreichen viel versprechenden neuen Ergebnissen klinischer Pilotstudien ergeben.

Kliniker, die sich um die Vielzahl chronischer und komplexer Erkrankungen von Patienten kümmern (die oft für die Industrie nicht interessant sind), tragen nur gelegentlich dazu bei, dass neue Erkenntnisse zu therapeutischen und präventiven (nicht nur Arzneimittel basierten) Strategien gewonnen werden.

Gesundheitsbehörden erkennen nicht, dass Gelder, die zur Überprüfung des Nutzens behaupteter Innovationen verwendet werden, eine produktive Investition in das Gesundheitswesen sind.

Mit wichtigen, aber seltenen Ausnahmen tragen Patienten zu selten aktiv dazu bei, Forschung zu fördern, aktiv mitzubestimmen oder zu beurteilen, welche medikamentösen Interventionen gegen nichtmedikamentöse Strategien abzuwägen sind.

4 - Die pharmazeutische Industrie

Seit die pharmazeutische Industrie den Innovationsprozess dominiert, richtet sich dieser im Wesentlichen auf Arzneimittel und auf Vermarktungsstrategien statt auf den Bedarf der Patienten. Zudem zielt ein beträchtlicher Teil der Forschung der Pharmaindustrie darauf ab, in solchen Bereichen Marktanteile zu gewinnen, in denen es bereits gute Behandlungsmethoden gibt. Auf Grund des de facto Monopols der Forschung erheben pharmazeutische Firmen den Anspruch, dass finanzielles Sponsoring klinischer Studien damit gleichzusetzen sei, dass sie mit den gewonnenen Daten tun und lassen können, was sie wollen. Auch besteht die Gefahr, dass Daten, die der Zulassung von Arzneimitteln dienen, direkt oder indirekt manipuliert werden. Diese Situation gefährdet die Grundlagen und die Unabhängigkeit der Evidence-basierten Medizin: Sollen Nutzen und Sicherheit von Arzneimitteln beurteilt werden, um wirksamkeitsorientierte Leitlinien zu erstellen, muss man zwangsläufig auf eine verzerrte Datenlage zurückgreifen.

IV Was die Beurteilung eines therapeutischen Fortschritts durch Fachkreise und die Öffentlichkeit behindert

Die Zuverlässigkeit von Informationen über neue medikamentöse Therapien hängt davon ab, wie gleichberechtigt die Beteiligten sind, die Öffentlichkeit, die Fachkreise und die, die sie informieren, Gesundheitspolitiker und Arzneimittelbehörden, Krankenkassen und die pharmazeutische Industrie.

- a) Informationen über neue Arzneimittel stammen hauptsächlich von der pharmazeutischen Industrie, die viel Geld in die Werbung für Neuerungen investiert. Die Strategien der Firmen zielen darauf ab, den Unterschied zwischen kommerziell begründeter Markteinführung eines neuen Arzneimittels, technologischer Innovation und tatsächlichem therapeutischen Fortschritt zu verschleiern. Fachkreise und Öffentlichkeit sitzen Marketing-Tricks und überzogenen Behauptungen von Pharmareferenten und Werbung auf. Die pharmazeutische Industrie führt nicht nur Fachkreise und Öffentlichkeit in die Irre, indem sie klinische Daten, die ihren Vermarktungs-Strategien zuwider laufen, herunter spielt oder deren Veröffentlichung verhindert und die von Behörden angeforderten Postmarketing-Studien unterlässt, sondern diese dadurch auch daran hindert, tatsächliche Fortschritte rasch zu erkennen. Solches Vorgehen steht im Gegensatz zur Deklaration von Helsinki des Jahres 2000. Im Absatz 16 heißt es dort: *„Die Pläne aller Studien sind der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.“* Und Absatz 27 lautet: *„Positive, aber auch negative Ergebnisse müssen veröffentlicht oder der Öffentlichkeit anderweitig zugänglich gemacht werden.“*
- b) Die pharmazeutische Industrie hat großen Einfluss, indem sie Druck auf Regierungen ausübt. Als beispielsweise in Großbritannien das National Institute for Clinical Excellence (NICE) den Nutzen von Zanamivir ungünstig beurteilte (was später – unglücklicherweise – zurückgenommen wurde), versuchte der Hersteller mit allen möglichen Drohungen Einfluss zu nehmen, beispielsweise drohte er seine Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen in ein anderes Land zu verlegen. Auf Grund ihrer Einkünfte aus dem Export und ihren Steuerzahlungen können Pharmahersteller somit beträchtlichen Einfluss auf offizielle Entscheidungen über neue Arzneimittel nehmen.
- c) Zulassungsbehörden sind Geheimniskrämer, wenn es um Einblicke in ihren Entscheidungsprozess geht. Relevante Informationen werden nur mit Verzögerung an Fachkreise und die Öffentlichkeit weitergegeben. Dies beruht zum Teil auf einer sehr engen Auslegung des Schutzes vertraulicher Daten.
- d) Der Veröffentlichung und Verbreitung von Informationen über neue Arzneitherapien stehen verschiedene Hindernisse entgegen.
Geheimhaltungsklauseln, die Forschern die Veröffentlichung ihrer Studienresultate ohne Genehmigung durch den Sponsor untersagen, behindern die zuverlässige Information und sind Ursache für „Publication Bias“.
Die Abhängigkeit zahlreicher Meinungsbildner und medizinischer Fachgesellschaften von Geldern aus Marketing-Etats behindert eine redliche Kommunikation.
Fachgesellschaften sind oft nicht gewillt, genügende Finanzmittel zur Verfügung zu stellen, um eine unabhängige Information zu gewährleisten. Meinungsbildner, die von der Industrie Geld nehmen um neue Produkte zu lancieren, tragen zur Desinformation bei.
Laienjournalisten und Presseagenturen unterstützen häufig die Vermarktungsstrategien von Firmen, da sie gefärbte Informationen erhalten und nicht unabhängig berichten.
Die de facto Lockerung des Verbots der direkten Bewerbung von verschreibungspflichtigen Produkten beim medizinischen Laien trägt dazu bei, die Öffentlichkeit mit gefärbten Informationen zu versorgen. Die so genannte DTC-Werbung verbirgt sich bisweilen hinter Kampagnen, die helfen sollen, Erkrankungen besser zu erkennen.
Zunehmend informieren Patientengruppen über Arzneimittel und Therapieverfahren. Es ist besorgniserregend, dass sich solche Gruppen häufig von Industriegeldern abhängig machen.

ISDB-Deklaration zu Fortschritten in der medikamentösen Therapie

V Vorschläge

Präambel

Strategien für die Entwicklung und das Marketing von Arzneimitteln stammen praktisch alle aus den reichen Ländern des Nordens.

Die zuvor beschriebenen Probleme betreffen besonders arme Länder des Südens, die unbestritten die Bedürfnisse der Patienten und der Bevölkerung höher bewerten müssen als die auf Arzneimittel oder den Markt ausgerichteten Interessen.

Das Ungleichgewicht nimmt zu, weil tatsächliche therapeutische Fortschritte aus ökonomischen oder logistischen Gründen nicht zugänglich sind. Scheininnovationen verschärfen den Druck der Marktkräfte auf die labilen öffentlichen Gesundheitssysteme.

Das Augenmerk, das in letzter Zeit auf die Folgen des Patentschutzes gerichtet wurde, darf nicht isoliert betrachtet werden: Das Konzept und die Strategie der essentiellen Arzneimittel ist auszuweiten und zu stärken, um alle therapeutischen Fortschritte sowohl für existierende als auch für sich neu entwickelnde Krankheiten abzudecken.

Die nachfolgenden Vorschläge dürfen somit für Länder des Südens von besonderer Bedeutung sein.

1 - Zur Erkennung eines therapeutischen Fortschritts

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels sollte sich auf die Gesamtmortalität (sofern diese durch die Intervention beeinflussbar ist), Morbidität und Lebensqualität des Patienten auswirken. Die Behandlung von chronischen Erkrankungen erfordert Langzeitstudien. Vergleichsstudien, die die Überlegenheit der neuen Intervention überprüfen, sind erforderlich, wenn bereits eine geeignete wirksame Behandlung existiert. Diese Forderungen stehen in Einklang mit der jüngsten Version der Deklaration von Helsinki (Oktober 2000), in der gefordert wird, dass „*Vorteile, Risiken, Belastungen und Effektivität eines neuen Verfahrens ... gegenüber denjenigen der gegenwärtig besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden geprüft werden*“ (Abschnitt C, Satz 29).

Sicherheit

Ist ein neues Medikament sicherer als die existierenden Behandlungsoptionen, kann es als therapeutischer Fortschritt bezeichnet werden, vorausgesetzt dass kurz-, mittel- und langfristige Arzneimittelsicherheitsdaten berücksichtigt werden. Alle Informationen über die Sicherheit eines Arzneimittels (einschließlich von Daten der Arzneimittelüberwachung) müssen ab dem Zeitpunkt der Markteinführung öffentlich sein. Erst nach mehreren Jahren aktiver Überwachung kann für ein neues Arzneimittel Sicherheit als Begründung für einen therapeutischen Fortschritt akzeptiert werden.

Zu fordern sind:

- Gut angelegte Arzneimittelsicherheitsstudien, beispielsweise Fallkontrollstudien und große Kohortenstudien, die ein klares Bild des Sicherheitsprofils abgeben, einschließlich der Interaktionen und der Unbedenklichkeit für Risikogruppen (beispielsweise ältere Personen, Kinder, schwangere Frauen und Patienten mit Niereninsuffizienz),
- große kontrollierte randomisierte Langzeitstudien mit Gesamtmortalität als Hauptendpunkt, um die Sicherheit prophylaktischer Interventionen wie Antihypertensiva und Lipidsenker zu bestimmen.

Wirkstoffe, die eine intensive Überwachung erfordern, sollten international gelistet werden unter Angabe des Jahres der regionalen Markteinführung. Die Aufstellung sollte den Fachkreisen und der Öffentlichkeit weltweit zugänglich gemacht werden. In jedem Land ist eine Liste mit den Arzneimitteln aufzustellen, die dort der besonderen Marktüberwachung bedürfen. Solche Listen gibt es bereits in einigen Ländern. Mittel, die auf dieser Liste stehen, sollten auf der Packung und im Beipackzettel als solche kenntlich gemacht werden.

Die Nutzen-Schaden-Abwägung von Arzneimitteln ist mindestens in fünfjährigen Abständen wissenschaftlich zu überprüfen.

Gebrauchstauglichkeit

Vor der Markteinführung sind Studien durchzuführen, mit denen belegt wird, dass sich die Neuerung ohne Schwierigkeiten anwenden lässt und dass das Dosierungsregime eingehalten wird. Auch ist durch Studien zu belegen, dass die Patienten den Inhalt des Beipackzettels verstehen und umsetzen können. Die Gesetzgebung muss dieses Erfordernis so rasch wie möglich berücksichtigen.

2 - Für Politiker und Arzneimittelbehörden

- a) Arzneimittelbehörden sind daran zu erinnern, dass sie primär für die Öffentlichkeit und nicht für die pharmazeutische Industrie verantwortlich sind und dass ihre Verantwortung für die öffentliche Gesundheit Vorrang vor der Verantwortung für das Wohlergehen der Industrie hat. Beispielsweise sollte die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) der Generaldirektion *Gesundheit und Verbraucherschutz* der Europäischen Kommission statt der Generaldirektion *Unternehmen* zugeordnet werden.
- b) Politiker müssen sich aktiv für eine verbesserte Gesetzgebung im Gesundheitswesen einsetzen. Zulassungsbehörden sollten den Fachkreisen und der Öffentlichkeit einen leichteren Zugang zu den relevanten Informationen ermöglichen. Die Zulassungsbehörden sollten zudem den Fachkreisen und der Öffentlichkeit ein Register zugänglich machen, das die mit den Anträgen auf Zulassung eines Arzneimittels eingereichten klinischen Studien aufführt. Dies schließt alle Studien ein, unabhängig davon, ob sie abgeschlossen wurden oder nicht, sowie deren Protokolle.
- c) Entscheidungen der Zulassungsbehörden sind zu stärken, indem unabhängige Vertreter aus Öffentlichkeit und Fachkreisen ernannt werden, die in Schlüsselnbereichen der Behörden anzusiedeln sind.
- d) Alle Zulassungsbehörden sollten jährlich darüber Rechenschaft ablegen, welche Maßnahmen sie ergriffen haben, um intern Interessenkonflikte zu verhindern.
- e) Zulassungsbehörden müssen die Daten vergleichender Bewertungen veröffentlichen, sodass Fachkreise und Öffentlichkeit nützliche Arzneimittel von zweifelhaften unterscheiden können.
- f) Sobald ein pharmazeutisches Unternehmen den Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels bei einer Behörde zurückzieht, weil diese das Mittel für problematisch ansieht, muss dies international veröffentlicht werden. Der Hersteller sollte ausdrücklich hierauf hinweisen müssen, sobald er weitere Anträge auf Marktzulassung stellt.
- g) Zulassungsbehörden sollen nicht nur die Auswirkungen der neuen medikamentösen Intervention auf die öffentliche Gesundheit berücksichtigen, sondern diese ausdrücklich in den Produktinformationen des zugelassenen Arzneimittels formulieren.
- h) Zulassungsbehörden müssen die Postmarketing-Überwachung neuer Arzneimittel verbessern.

3 - Für Regierungen und internationale Organisationen

Internationale Organisationen und Regierungen müssen Teile des Gesundheits- und Forschungsbudgets für großangelegte klinische Studien (zu Arzneimitteln und nichtmedikamentösen Therapien) aufwenden, die für das öffentliche Gesundheitswesen relevant sind. Der Bedarf für solche Studien sollte auf Vorschlägen der Fachkreise und der Öffentlichkeit basieren. Insbesondere ist öffentliche Finanzierung für solche Studien erforderlich, die für Pharmahersteller nicht attraktiv sind: mit nicht patentierbaren Arzneimitteln, nicht medikamentösen Therapien, Vergleichen mehrerer Arzneimittel, zur Behandlung kommerziell nicht attraktiver chronischer oder terminaler Erkrankungen sowie mit Waisenarzneimitteln (orphan drugs) und bei seltenen Erkrankungen. Forschungsförderung aus öffentlicher Hand muss über Jahre aufrecht erhalten werden und so umfangreich sein, dass ein Gleichgewicht zwischen industriell und öffentlich finanzierter Forschung gewährleistet ist.

4 - Für Fachkreise und Öffentlichkeit

- a) National oder regional sollen Fachkreise und Patientenorganisationen den Forschungsbedarf für Zustände und Erkrankungen festlegen, die therapeutischer Fortschritte bedürfen.
- b) Patienten sind in das Design klinischer Studien einzubeziehen – insbesondere bei der Wahl der Endpunkte, der Ergebnisparameter (beispielsweise Lebensqualität, Belastungen im Rahmen der Therapie) und der Information, die den Teilnehmern gegeben wird. Die Kommunikation mit den Teilnehmern über den Fortschritt der Studie und deren Ergebnisse ist im Studienprotokoll zu regeln.
- c) Fachkreise müssen neue Therapien mit etablierten vergleichen können, damit sie therapeutische Fortschritte erkennen können. Sie sollten sich Grundlagen der Evidenz-basierten Medizin aneignen (vor allem zu systematischen Reviews, Evidenz-Stufen, relevanten Endpunkten und Ergebnissen) und mit Nutzen-Schaden- und Kosten-Nutzen-Abwägungen umgehen können. Wird eine neue Behandlung eingeführt, müssen den Fachkreisen sämtliche Informationen vorliegen, damit sie den Patienten die Vor- und Nachteile im Vergleich zu etablierten Behandlungen erklären und damit die Patienten eine informierte Entscheidung treffen können. Es ist darauf hinzuweisen, dass jede unerwartete bzw. unerwünschte Wirkung zu berichten ist.
- d) Der Gebrauch von Quellen unabhängiger Arzneimittelinformation muss gefördert werden. Lehre und Fortbildung zur Arzneimitteltherapie sind unabhängig von der pharmazeutischen Industrie durchzuführen.
- e) Ethikkommissionen dürfen Studien nur dann genehmigen, wenn die schriftliche Zusage vorliegt, dass die Ergebnisse komplett veröffentlicht werden, spätestens, wenn das Produkt die Marktzulassung erhält.
- f) Angehörige der Gesundheitsberufe müssen sich ihrer Verantwortung bewusst sein, dass sie offiziellen Stellen und den Medien gut informierte und unparteiische Auskünfte zu geben und offen auf die Grenzen ihres Wissens hinzuweisen haben.
- g) Journalisten, Herausgeber und Verleger sind zu ermuntern, die ihnen verfügbaren Informationen von unparteiischen und informierten Experten überprüfen zu lassen, damit sie sich nicht unbeabsichtigt in kommerzielle Kampagnen einbeziehen lassen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der Druck zunimmt, das Verbot der direkten Bewerbung verschreibungspflichtiger Arzneimittel beim Verbraucher (direct to consumer) zu lockern.

ANHANG I

Zum Begriff „Verbraucher“

In medizinischen Veröffentlichungen wird zunehmend das Wort *Verbraucher* anstelle von ‚Patient‘ verwendet. Tatsächlich sind jedoch Verbraucher „Käufer von Waren und Dienstleistungen zur eigenen Bedürfnisbefriedigung“ (Brockhaus Enzyklopädie 1994). Das Wort *Verbraucher* ist daher mehr als ein Euphemismus und ein nettes Wort für „Patient“. Denn der Gebrauch des Begriffes leugnet die Rolle von Ärzten und Apothekern und die Beziehung von Patienten zu diesen. Das Wort *Verbraucher* unterstellt, dass der Patient unabhängig und zuverlässig informiert ist und dass er die für ihn richtige Wahl aus dem Angebot der Medikamente treffen kann, um jegliche gesundheitlichen Probleme zu behandeln. Dies ist fast nie der Fall.

Das Wort *Verbraucher* hat einen eindeutig kommerziellen Einschlag. Es setzt stillschweigend und manchmal unangemessen die Betonung auf die Rolle der medikamentösen Therapie und neigt dazu, nichtmedikamentöse Optionen zu übersehen (operative Methoden, beobachtendes Abwarten, Psychotherapie u.a.). Wer finanzielle Interessen verfolgt, bevorzugt den Begriff *Verbraucher*, weil er in Einklang steht mit dem Konzept der Direktwerbung verschreibungspflichtiger Arzneimittel beim medizinischen Laien (direct-to-consumer-advertising, DTC), mit dem Arzneimittelvertrieb über das Internet und Strategien der Hersteller, die Fachkreise bei den Auswahlentscheidungen zu umgehen, weil sie als Hemmnis für expandierende Arzneimittelmärkte angesehen werden.

Patienten und Öffentlichkeit zu informierten und zu engagierten Partnern im Gesundheitswesen zu machen, ist ein wünschenswertes Ziel. Das Wort *Verbraucher* soll jedoch vermieden werden, wenn es um Patienten und Arzneimittel geht. Es sollte ersetzt werden durch „Öffentlichkeit“ oder „Patienten“. Gelegentlich mag sich das Wort „Personen“ besser eignen als „Patienten“, wenn es um die Einnahme von Medikamenten zur Vorbeugung von Ereignissen geht (z.B. Schwangerschaft oder Malaria).

ANHANG II

Arzneimittelpreise

In reicheren wie in ärmeren Ländern hängt der Zugang zu therapeutischen Fortschritten davon ab, ob diese erschwinglich sind und die Vertriebssysteme leistungsfähig sind.

Therapeutische Fortschritte, die sich die Bevölkerung nicht leisten kann, sind von geringem Nutzen, da sie nicht die angestrebte Auswirkung auf die Gesundheit haben.

Die angeblich steigenden Kosten von Forschung und Entwicklung für neue Arzneimittel dienen der Industrie seit langem als Vorwand für immer höhere Arzneimittelpreise. Der Arzneimittelpreis hängt allerdings weniger von den tatsächlichen Aufwendungen für die Forschung beziehungsweise die Entwicklung eines therapeutischen Fortschritts ab (man braucht nur an die hohen Preise von Scheininnovationen zu denken), als von den steigenden Aufwendungen für das Marketing und von der unzureichenden Einflussnahme von Politikern und Krankenkassen, die für Arzneimittel bezahlen.

Politiker und Krankenkassen müssen sich für Transparenz der Arzneimittelpreise sowie der Forschungs- und Entwicklungskosten einsetzen. Sie müssen sich dem Druck von Pharmaherstellern widersetzen, die international den maximalen von reichen Ländern bezahlbaren Preis durchsetzen wollen. Vor allem die hohen Arzneimittelpreise verhindern, dass Medikamente, die in klinischen Studien als wirksam erkannt wurden, in Fortschritte umgesetzt werden, die für Patienten und die Öffentlichkeit relevant sind.

Über die International Society of Drug Bulletins (ISDB)

Hintergrund

Die International Society of Drug Bulletins (ISDB) ist ein weltweites Netzwerk von Bulletins und Zeitschriften zum Thema Arzneimittel und Therapeutika, die finanziell und redaktionell unabhängig von der pharmazeutischen Industrie sind. Die ISDB wurde 1986 mit Unterstützung des WHO-Regionalbüros für Europa gegründet.

Ausschlaggebend für die Gründung des ISDB war, dass sich Arzneimittelzeitschriften, die ohne Geldzuwendungen der Industrie arbeiten, Problemen gegenübersehen, die sich Herausgebern und Verlegern der anderen Zeitschriften nicht stellen.

Mitgliedschaft

Voraussetzungen für die Mitgliedschaft sind redaktionelle und finanzielle Unabhängigkeit sowie die Qualität der veröffentlichten Beiträge. Die ISDB hat zwei Kategorien von Mitgliedern: Vollmitglieder, die alle Kriterien der Satzung erfüllen, und korrespondierende Mitglieder. Bei diesen handelt es sich um Institutionen oder Personen, die nicht alle Kriterien für eine Mitgliedschaft erfüllen, die jedoch insgesamt mit den Zielen der Gesellschaft übereinstimmen.

Ziele

Hauptziel der ISDB ist es, die Entwicklung unabhängiger Arzneimittelzeitschriften in allen Ländern zu fördern und die Zusammenarbeit unter diesen zu erleichtern.

Zu den Prioritäten der ISDB gehören:

- den unabhängigen Arzneimittel-Bulletins zu helfen, einen möglichst hohen professionellen Standard zu erreichen,
- die Entwicklung neuer Arzneimittelzeitschriften zu unterstützen,
- unabhängige Arzneimittelzeitschriften ausfindig zu machen, die nicht dem ISDB-Netzwerk angehören, und eine Zusammenarbeit mit diesen anzustreben,
- die Mitglieder zu ermutigen, Fachleuten Hilfestellung zu leisten, effektiver mit Patienten und der Öffentlichkeit zu kommunizieren,
- mit Verfassern von Arzneimittelkompendien und Beratern in Arzneimittelinformationszentren zusammenzuarbeiten,
- sich dafür einzusetzen, dass Zulassungsbehörden sich zuerst und vorwiegend für das öffentliche Wohl einsetzen.

Tätigkeit der ISDB

Die ISDB beruft alle drei Jahre eine Generalversammlung ein, die für die Mitglieder als Forum für Begegnungen und Informationsaustausch dient. Gleichzeitig bietet diese den Rahmen für Treffen von ISDB-Mitgliedern mit anderen Beteiligten, wie Autoren von Arzneimittelkompendien, Mitarbeitern von Arzneimittelinformationszentren und anderen Herausgebern unabhängiger Arzneimittel- und Therapieinformationen, die noch nicht in der ISDB organisiert sind.

Durch regionale Workshops wird der professionelle Standard der unabhängigen Arzneimittel-Bulletins gefördert. Kollegen aus etablierten Bulletins können dabei ihre Erfahrungen an diejenigen weitergeben, die in der Gründungsphase sind. Solche Treffen wurden bislang in Algerien, Ungarn, Italien, Japan, den Philippinen, Holland und Spanien durchgeführt.

Um die Entwicklung neuer unabhängiger Arzneimittelzeitschriften zu fördern, laden

ISDB-Mitglieder Herausgeber neuer Bulletins ein, damit diese Erfahrungen sammeln können.

Die ISDB gibt einen Newsletter heraus, den alle Vollmitglieder und korrespondierende Mitglieder erhalten. Der Newsletter dient auch dazu, über aktuelle Herausgeberstandards zu informieren, beispielsweise wie Artikel verfasst und Informationen eingeholt werden,

- über aktuelle Themen und Aktivitäten zu informieren und

- um die Kommunikation zwischen den Mitgliedern zu fördern.

Durch Treffen, Workshops und Newsletter ermöglicht und erleichtert die ISDB die Diskussion über Informationsquellen, Organisationsstrukturen und Methoden, mit denen die Bulletins Fachkreise unterstützen können, effektiver mit Patienten und der Öffentlichkeit zu kommunizieren. Finanzielle Unterstützung für Mitglieder-Bulletins und andere Hilfestellungen für Bulletins, die spezielle Schwierigkeiten haben, sind möglich.

Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und der Arzneimittelinformation, hat der ISDB Verbindungen mit zahlreichen relevanten Organisationen aufgenommen. Mitglieder beteiligen sich an verschiedenen Aktivitäten und Kampagnen. Von besonderer Bedeutung sind: Zugang zu Informationen zu Arzneimitteln einschließlich Zugang zu nicht veröffentlichten Daten, die den Arzneimittelbehörden vorliegen; Erkennung wirklich innovativer Arzneimittel; der Einfluss übertriebenen Marketings durch die pharmazeutische Industrie; Widerstand gegen die Bewerbung verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei Laien (DTC-Werbung).

Andere ISDB-Aktivitäten umfassen den Austausch von Informationen zu neuen Arzneimitteln, unerwünschten Wirkungen, Vermarktung von Arzneimitteln und gesetzlichen Maßnahmen.



Kontakt

ISDB

Christophe KOPP (Chairman)
La revue Prescrire (Frankreich)
BP 459
75527 Paris – Cedex 11
Frankreich
Tel: 33 1 47708606
Fax: 33 1 47705204
E-mail:
christophe.kopp@wanadoo.fr

ISDB

Maria FONT (General Secretary)
Dialogo sui Farmaci
Servizio Farmaceutico ULSS 20
Via Poloni, 1
37122 Verona
Italien
Tel: 39 45 591705
Fax: 39 45 8075607
E-mail: mfont@nettuno.it

Kontakt in Deutschland:

Wolfgang BECKER-BRÜSER, arznei-telegramm (ISDB)
12169 Berlin, Bergstr. 38 A, Wasserturm
Tel: 49 30 79490224, Fax: 49 30 79490220
E-mail: ati@berlin.snafu.de