

# Die Tamiflu-Story

Warum wir Zugang zu allen Daten aus klinischen Studien brauchen



© Bentice - Fotolia.com

Wir haben im Jahr 1998 die Tätigkeit an einem *Cochrane Review* über Neuraminidasehemmer aufgenommen. *Cochrane Reviews* sind systematische Übersichtsstudien, die alle bekannten Auswirkungen von Arzneien und Therapien zusammenfassen. In diesem Fall ging es um die Medikamentenklasse, die Neuraminidasehemmer genannt wird. Damals umfasste das zwei Anti-Influenza-Komponenten: Zanamivir (Relenza GSK) und Oseltamivir (Tamiflu, Roche). Die Cochrane Collaboration ist ein Netzwerk von freiwilligen Mitarbeitern, die Reviews erstellen und aktualisieren. Wir nehmen kein Geld von Pharmaunternehmen, und wir müssen hochstrukturierte Protokolle einhalten, die vor Aufnahme der Tätigkeit veröffentlicht werden. Jeder Leser kann jederzeit Kommentare zum Protokoll oder zum gesamten Review posten. Wir sind verpflichtet, darauf zu antworten ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)).

Ob zu Recht oder zu Unrecht, unsere Reviews gelten als goldener Standard für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung. Das bedeutet extrem viel Arbeit, da unsere Reviews ungefähr alle zwei Jahre aktualisiert werden müssen.

Im Jahr 2009, als unser Review zum dritten Mal aktualisiert wurde und sich die Welt mitten in einer Influenza-Pandemie (zumindest laut WHO) befand, erhielten wir ein Schreiben von einem japanischen Kinderarzt. Er wollte wissen, wie es möglich war, dass wir in unser Update von 2005 acht unveröffentlichte Tamiflu-Versuche aufge-

nommen hatten, die in einem anderen, von Roche finanzierten Review in extrem gekürzter Form enthalten waren und von Mitarbeitern und Beratern von Roche durchgeführt worden waren. Wie konnten wir das machen, ohne die Originalstudien zu kennen? Wir ersuchten die beiden Roche-Berater um die Daten. Sie sagten uns, dass wir uns an Roche wenden sollten, was wir auch machten.

Roche wollte, dass wir eine Vertraulichkeitserklärung mit Geheimhaltungsklausel unterzeichnen. Wir lehnten dankend ab. Sobald aber das sehr mächtige britische Ärzteblatt BMJ (British Medical Journal) mit ITV Channel 4 involviert wurde, versprach man uns die vollständigen Studienberichte, wir erhielten jedoch nur das erste Kapitel von zehn Versuchen. In der Zwischenzeit entdeckten wir viel mehr Studien (die Liste wuchs von 26 auf 123 an – wovon die meisten von Roche gesponsert waren). Als wir um Zugang zu den Roche-Versuchsberichten ersuchten, lieferte uns Roche eine Reihe unterschiedlicher Gründe, warum sie die Daten nicht mit uns teilen wollten.

Informationen darüber unter: <http://bit.ly/HIbwqO>. Ende des Jahres 2010 akzeptierte die Europäische Arzneimittelagentur EMA eine Entscheidung des europäischen Ombudsmannes, dass Studiendaten für Arzneimittel, für die eine regulatorische Entscheidung erlassen wurde und eine Zulassung notwendig ist, zugänglich zu machen sind. Daraufhin wurden die Archive geöffnet. Wir erhielten unvollständige Berichte über 16 Tamiflu-Versuchsreihen, alle, die sie hatten. Wir veröffentlichten die Hälfte davon (und 2.000 Seiten Kommentare der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration FDA zu Tamiflu) in der 2012-Version des *Cochrane Reviews*. Eine Konsequenz unseres Zugangs zu dieser Quelle an regulatorischem Material war die Möglichkeit eines Vergleichs der Details und der allgemeinen Aussage der wenigen veröffentlichten Versuche mit den viel ausführlicheren (Behörden-)Berichten.

Abgesehen von Diskrepanzen bei der Angabe von Nebenwirkungen und einigen wichtigen Aspekten zum Studiendesign, die jedoch in keinsten Weise detailliert wurden, sind wir der Meinung, dass das Arzneimittel nicht die Wirkung hat, die der Hersteller angibt. Und – wie die FDA – konnten wir keinen Nachweis finden, der die zahlreichen Wirkungen dieses Medikaments belegen würde (mit



Dr. Tom Jefferson

ist Allgemeinmediziner und Co-Autor der Cochrane Acute Respiratory Infections Group für Influenza-Behandlungen sowie Mitglied anderer Review-Gruppen. Ein Forschungsschwerpunkt ist auch die Anwendung methodischer Expertise in der Beurteilung von Virustatika und klinischen wie epidemiologischen Impfstoff-Studien. Er war Ehrenmitglied am UK Cochrane Centre in Oxford und leitet das ital. HTA-Programm für Medizinprodukte und Diagnostika. Über 200 Publikationen.

eingeschlossen ist hier die Wirkung, für die es eingelagert wurde). Wir sind uns aber nicht ganz sicher, da wir nicht alle Daten haben. Das praktische Ergebnis davon ist unsere Weigerung, veröffentlichte Versuche (entweder eigene oder Teile von Reviews) für unsere Reviews zu berücksichtigen. Es gibt Anzeichen dafür, dass Veröffentlichungen immer mehr Misstrauen entgegengebracht wird. So haben wir nun beim Ombudsmann Beschwerde eingelegt, dass die Europäische Arzneimittelagentur EMA keinen gründlichen Job machen kann, wenn sie nur über einen Teil der Daten verfügt. Die Idee ist, dass die EMA Roche um die Daten ersucht und die Daten dann entsprechend ihrer neuen Strategie freigibt.

In der Zwischenzeit wurde das, was von einem japanischen Kollegen als Kommentar verfasst wurde, zu einer globalen Kampagne für den Zugang zu Versuchsdaten.

Sie finden weitere Informationen dazu unter <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7304>.

Das BMJ hat auf BMJ.com eine Tamiflu-Microsite mit einer Vielzahl von Extras inklusive unserer Korrespondenz mit Roche, der WHO und CDC (Centers for Disease Control and Prevention) eingerichtet. (<http://www.gmc.com/tamiflu>.) Die beiden letztgenannten sind die größten Sponsoren von

Tamiflu. Wenn es Ihre Zeit erlaubt, empfehlen wir die Lektüre der Korrespondenz. Ich verspreche Ihnen, das wird keine vergeudete Zeit sein.

Was ist aber mit GlaxoSmithKline (GSK)? In einigen Berichterstattungen war man kürzlich der Meinung, dass GSK, nachdem es von amerikanischen Gerichten zu einer Rekordgeldstrafe verurteilt worden war, seine Archive für die Forscher öffnen würde. GSK hat publik gemacht, dass dies über einen akademischen Ausschuss erfolgen würde, wobei der Wert der derzeit angewendeten Analysepläne hinterfragt würde. Ob dies ein echter Durchbruch oder ein cleveres Marketinginstrument ist, wird man sehen. Meine Gruppe soll jetzt alle Daten von ihnen erhalten. Trotz des Beifalls bin ich weiterhin nicht davon überzeugt, da ich persönlich keine Daten mit damit verbundenen Bedingungen – wie Exklusivität oder Weitergabeverbot – erhalten werde.

Versuche sind Experimente, die an menschlichen Wesen durchgeführt werden. Volle Berichterstattung über ihre Ergebnisse (anonymisiert, zur Vermeidung der Identifizierung von Testpersonen) sollte ein Recht, nicht ein Geschenk sein. Ihr Arzt sollte über alle Fakten verfügen. Denken Sie das nächste Mal daran, wenn Ihnen Ihr Arzt etwas verschreibt.

## Die wichtigsten Publikationen in diesem Zusammenhang:

Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367:303–13.

Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (3):CD001265.

Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b5106.

Doshi P. Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009; 339:b5164.

Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009; 339:b5387.

Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? *BMJ* 2009; 339:b5351.

Editor's Choice: We want raw data, now. *BMJ* 2009; 339 doi: 10.1136/bmj.b5405.

Smith J. Point-by-point response from Roche to BMJ questions. *BMJ* 2009; 339:b5374.

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.

Doshi P, Jones MA, Jefferson T. Rethinking credible evidence synthesis. *BMJ* 2012; 344:d7898 doi: 10.1136/bmj.d7898.

Drug Data Shouldn't Be Secret by Peter Doshi and Tom Jefferson, *The New York Times*, April 10, 2012.

URL: <http://www.nytimes.com/2012/04/11/opinion/drug-data-shouldnt-be-secret.html> Shortened URL: <http://nyti.ms/lvgh9c>

Doshi P, Jefferson T, Del Mar C (2012). The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Med* 9(4): e1001201. doi: 10.1371/journal.pmed.1001201, Short URL: <http://bit.ly/HlbwqO>. PDF for printing: <http://bit.ly/HFBYTV>

Tamiflu open data campaign, <http://www.bmj.com/tamiflu>

Editorial: Godlee F. Clinical trial data for all drugs in current use. *BMJ* 2012; 345:e7304 doi: 10.1136/bmj.e7304 (Published 29 October 2012), <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7304>

Feature: Payne D. Tamiflu: the battle for secret drug data. *BMJ* 2012;345:e7303 doi: 10.1136/bmj.e7303 (Published 29 October 2012), <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7303>

News: Zosia Kmietowicz. Academics plea for politicians to tackle problem of missing data. *BMJ* 2012;345:e7306 doi: 10.1136/bmj.e7306 (Published 29 October 2012), <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7306>

Korrespondenz: Godlee F. Open letter to Roche about oseltamivir trial data. *BMJ* 2012; 345:e7305 doi: 10.1136/bmj.e7305 (Published 29 October 2012). <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7305>

Podcast (klicken Sie auf das Fischesymbol rechts oben auf der Website) <http://www.bmj.com/multimedia>

[http://www.nytimes.com/2012/11/01/business/british-medical-journal-to-require-detailed-clinical-trial-data.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2012/11/01/business/british-medical-journal-to-require-detailed-clinical-trial-data.html?_r=0)

Tom Jefferson erzählt die Geschichte auf: <http://www.youtube.com/watch?v=pTrqsif0KWM>