



**Beeinflussten finanzielle Interessenkonflikte der
Leitlinienautoren die Empfehlungen zu Efalizumab (Raptiva®)
in der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris?
Claudia Dünneweber und Gisela Schott**



Leitlinien

- Klinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen.
- **Aktuelle Evidenz aus Studien + Expertenmeinung = Leitlinienempfehlung**
- Einflussmöglichkeiten der pharmazeutischen Industrie auf Leitlinienempfehlungen reichen von der Manipulation der auffindbaren Evidenz (Studienlage) bis zur finanziellen und intellektuellen Einflussnahme auf Fachgesellschaften und von diesen benannte Leitlinienautoren.
- Besonders bei mangelnder Evidenz aus Studien können sich die Auffassungen von Mitgliedern des Expertenkomitees auf die Empfehlungen von Leitlinien auswirken.



Efalizumab (Raptiva®)

- Selektiver Immunmodulator, der von Oktober 2004 bis April 2009 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis Erwachsener zugelassen war.
- Voraussetzung für den Einsatz (laut Zulassung):
Andere systemische Therapien, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und der Photochemotherapie (PUVA) sind nicht ausreichend wirksam, kontraindiziert oder unverträglich.
- Im Jahr 2009 verfügte die EMA wegen schwerer Nebenwirkungen, darunter 3 Fälle einer PML – zwei mit tödlichem Verlauf – und des als „bescheiden“ beurteilten Nutzens von Efalizumab das Ruhen der Zulassung von Raptiva®.
- Zuvor sehr heterogenes Ordnungsverhalten der Dermatologen, „Raptiva® -Verordner“ beriefen sich auf deutsche S3-LL zur Therapie Psoriasis vulgaris (veröffentlicht Nov. 2006).



Fragestellung

- Vergleich von S3-LL und unabhängig erstellten LL zur Therapie der Psoriasis vulgaris mit Efalizumab hinsichtlich
 - Empfehlungen?
 - eingeschlossener Studien?
 - Bewertung der Studien?
 - Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen?
- Recherche nach Interessenkonflikten der Autoren der S3-LL



Methode

- Systematische Suche nach Leitlinien zur Therapie der Psoriasis mit Efalizumab in der Guidelines International Network-Datenbank (www.g-i-n.net/) sowie über die Fachorganisationen der einzelnen Länder (www.leitlinien.de) aus Zeitraum des Erscheinens der S3-LL (November 2006 +/- 12 Monate)
- Recherche nach Interessenkonflikten der S3-Leitlinienautoren auf der Leitlinienhomepage sowie in Anlehnung an die multimodale Screeningtechnik von Cosgrove et al. 2006 und 2009



Ergebnisse: Treffer

NHS
*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

Issue date: July 2006
Review date: deferred until 2010

**Etanercept and efalizumab
for the treatment of adults
with psoriasis**

NICE
National Institute for
Health and Clinical Excellence

NICE technology appraisal guidance 103

Quelle:

[http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/
11580/33376/33376.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf)



Ergebnisse: Vergleich der Empfehlungen

NICE: zusätzlich zu den Voraussetzungen der Zulassung – Einsatzberechtigung von Efalizumab nur, wenn Etanercept nicht einsetzbar oder unwirksam

- 1.3 Efalizumab, within its licensed indications, is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis under the circumstances detailed in section 1.1 only if their psoriasis has failed to respond to etanercept or they are shown to be intolerant of, or have contraindications to, treatment with etanercept.



Ergebnisse: Vergleich der Empfehlungen

S3-LL: explizite Empfehlung zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis

Therapieempfehlung

- ↑ Efalizumab ist zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris zu empfehlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.
- Die Therapie sollte nicht fortgeführt werden, wenn es innerhalb der ersten zwölf Wochen nicht zu einer mindestens 50%igen Befundbesserung gekommen ist.



Ergebnisse: Evidenz zur Wirksamkeit

- **NICE:** Bezugnahme auf die 5 zulassungsrelevanten Studien
- **S3-LL:** Einschluss einer 6. Studie, die Anforderungen des NICE nicht genügte
- **NICE:**
 - beanstandet Qualitätsmängel in 4 der 5 Zulassungsstudien, in S3-LL unerwähnt
 - bemängelt: keine aktiven Kontrollen + therapienaive Probanden
- **S3-LL:**
 - Wirksamkeit von Efalizumab auch für Patienten bestätigt, für die andere Therapien ungeeignet gewesen seien
 - eine Erwähnung der im indirekten Vergleich mit Methotrexat und Etanercept sowie Infliximab deutlich schlechteren Wirksamkeit von Efalizumab (allerdings zu Beginn des Therapieteils aus einer Tabelle ersichtlich)



Ergebnisse: Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

- **NICE:**
ungeklärte Frage der Langzeitsicherheit,
„Flare up“ und „Rebound“ Effekte
(18 % der Patienten sind betroffen)
- **S3-LL:**
günstiges Sicherheitsprofil bei naturgemäß fehlender
Beurteilungsfähigkeit der Langzeitsicherheit



Ergebnisse: Interessenkonflikte

Interessenkonflikte der S3-Leitlinienautoren

- 10 von 15 stimmberechtigten Teilnehmern am Konsensusverfahren haben überwiegend erhebliche finanzielle Verbindungen mit bis zu 11 verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen.
- Alle 10 Teilnehmer mit finanziellen Industrieverbindungen erhalten Gelder von der Serono GmbH (Hersteller von Raptiva®).
- 2 Autoren des Leitlinienabschnitts „Biologics“: Einer ist Mitglied des Advisory Boards der Serono GmbH, der andere erhielt finanzielle Zuwendungen von der Firma.

Finanzierung der Leitlinie

- Zum Förderverein der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) gehören die „Content Partners“. „Aktive Unterstützung“ erfolgt u. a. durch die Unternehmen Serono GmbH, Essex Pharma, Pfizer, Novartis, Leo Pharma und Fumedica.
- Die „Content Partners“ sind auch an der Bereitstellung des Fortbildungsangebotes der DDG beteiligt.



Diskussion

- Ist eine derartig geballte Konzentration von finanziellen Herstellerverbindungen in einer Leitlinienkommission unvermeidbar?
- Gibt es nicht genügend unabhängige Experten?
- Muss man auch Mediziner vorm Pharmamarketing schützen anstatt das Verbot der Direktwerbung beim Patienten zu lockern?
- Ist eine verpflichtende Deklaration der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren ausreichend?



Schlussfolgerung

Wie die klinische
Arzneimittelforschung gehört
auch die Leitlinienentwicklung in
öffentliche Hand.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.akdae.de

gisela.schott@akdae.de