

Ein Medizindrama in unzähligen Akten

Peter Kleist



Ein Lehrstück

Mitwirkende

- Ein grosses Pharmaunternehmen
- Die Arzneimittelbehörden
- Diabetologen, Kardiologen und andere Experten
- Fachgesellschaften und Konsensusgruppen
- Viele Verfasser von Editorials
- Noch mehr Produzenten von Metaanalysen

Dieses Schlaglicht kommt in einer unkonventionellen Form daher, ohne die Ernsthaftigkeit des Sachverhalts in Frage stellen zu wollen. Denn auch das «Medizindrama», um das es hier geht, ist ungewöhnlich. Selbst die Mitwirkenden können den Handlungsstrang kaum überschauen. Das Ende des Stücks wurde noch nicht geschrieben, sein Ausgang ist somit ungewiss. Doch bereits jetzt bieten viele «Szenen» eine Fülle von Lehrstoff für die Pharmazeutische Medizin, insbesondere für die Anforderungen an die Entwicklung und die Marktzulassung von Arzneimitteln sowie den Umgang mit ihren Risiken. Und falls Sie es noch nicht erraten haben: Es geht um Rosiglitazon.

Vorsicht – der Kritiker ist befangen!

Um es zu Beginn in aller Deutlichkeit und nicht mit einer kleingedruckten Fussnote zu sagen: Als Mitarbeiter der Firma GSK unterliege ich einem Interessenskonflikt. Dieses Schlaglicht verfasse ich jedoch nicht im Auftrag und auch nicht im Namen von GSK, sondern als Vertreter der Fachgesellschaft und als jemand, den die Glitazone über 15 Jahre beruflich begleitet haben. Warum sollte ich mich also nicht dazu äussern und ein paar Randbemerkungen machen? Ich bemühe mich um Objektivität, kann sie aber nicht für mich beanspruchen. Seien Sie deshalb auf der Hut!



Peter Kleist

Der Autor war von 1993 bis 1998 für die Firma Takeda Europe GmbH (Frankfurt am Main) tätig und dort für die klinische Entwicklung von Pioglitazon in Europa verantwortlich. Seit 2007 ist er medizinischer Direktor der GlaxoSmith-Kline AG in der Schweiz.

Epilog? – oder fällt der Vorhang nur zur Pause?

Zäumen wir das Pferd von hinten auf! Nach jahrelangen Diskussionen um den therapeutischen Stellenwert und die kardiovaskuläre Sicherheit des Antidiabetikums Rosiglitazon scheint sich das Drama zumindest «auf unseren Bühnen» seinem vorläufigen Ende zu nähern: Im Herbst dieses Jahres haben die Arzneimittelbehörden in der EU (EMA) und in der Schweiz (Swissmedic) die Zulassung aller Rosiglitazon-haltigen Präparate sistiert, da das Nutzen/Risiko-Verhältnis

nicht mehr als positiv erachtet wurde. Seit dem 1. Dezember 2010 ist ihr Vertrieb in der Schweiz eingestellt. Anders in den USA, wo das «Stück» eine Fortsetzung erfährt: Dort befindet sich Rosiglitazon weiterhin auf dem Markt, wenn auch mit erheblichen Einschränkungen für die Verschreibung.

Wie kann es sein, dass die beiden bedeutendsten Arzneimittelbehörden, die EMA und die FDA, unterschiedliche Schlussfolgerungen ziehen und verschiedene Massnahmen ergreifen? Selbst dem amerikanischen Entscheid liegt eine ganze Bandbreite von Meinungen zugrunde, wie es in einem Expertenmeeting der FDA im Juli 2010 zum Ausdruck kam: Sieben Berater der Behörde sahen stärkere Warnhinweise in der Arzneimittelinformation für ausreichend an, zehn Berater sprachen sich für zusätzliche Anwendungsbeschränkungen aus, zwölf Berater votierten für einen Marktrückzug [1].

Trotz einer Vielzahl von prospektiven und retrospektiven Studien sowie Metaanalysen und einer der grössten Datensammlungen zu einem Arzneimittel überhaupt scheint die Datenlage immer noch nicht eindeutig zu sein – was nicht nur die Schwierigkeit von Nutzen/Risiko-Bewertungen aufzeigt, sondern auch einen Schatten auf die Aussagekraft der vorliegenden Studien wirft.

Der fehlgeleitete Bühnenaufbau

Haben sich in der Ära vor den Glitazonen nicht fast alle vom sogenannten Metabolischen Syndrom blenden lassen? In den 1990er Jahren gab es kaum eine interistische Fortbildungsveranstaltung, in der nicht darüber gesprochen wurde. Die Insulinresistenz galt zu dieser Zeit als das entscheidende Bindeglied zwischen Diabetes, Störungen des Fettstoffwechsels, Übergewicht und Hypertonie und als pathophysiologische Grundlage für das mit dem Syndrom assoziierte kardiovaskuläre Risiko. Als «Insulin-Sensitizer» bot die neue Substanzklasse der Glitazone einen quasi-kausalen Therapieansatz, was auch die Erwartungen der Diabetologen weltweit in die Höhe schraubte und sie veranlasste, die Behörden zu einer raschen Zulassung der neuen Substanzen zu bewegen.

Heute wissen wir, dass sich die Forscher jahrelang nur gegenseitig bestätigt haben; Evidenz für das Metabolische Syndrom gab es nie. Im Jahr 2010 wurde das Syndrom «endgültig zu Grabe getragen» [2]. Über 20 Jahre nach der Erfindung des Metabolischen Syndroms ist somit auch klar, dass der Aufbau für die Bühne der Glitazone unter falschen Voraussetzungen erfolgte.

Erster Akt, dritte Szene: der Auftritt des Studienendpunkts

Der Beleg der Wirksamkeit ist ein wichtiges Ziel zulassungsrelevanter Studien mit Arzneimitteln, aber: Wirksamkeit und klinischer Nutzen sind nicht dasselbe. Diese Beziehung gestaltet sich noch schwieriger, wenn in den Studien statt eines klinischen Endpunkts ein Surrogatendpunkt in Form eines biologischen Markers untersucht wird.

Lange Zeit hat man im HbA1c-Wert einen glaubwürdigen Surrogatendpunkt für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen gesehen. Auf dieser Basis erfolgte seinerzeit auch die Zulassung von Rosiglitazon, so wie die der meisten anderen Antidiabetika. Dass die Datenlage zu Rosiglitazon vorwiegend auf 6-Monats-Studien zum Nachweis der glykämischen Kontrolle beruht, ist nicht als Versäumnis des Herstellers, sondern als Ausdruck des Standardvorgehens und der damaligen Zulassungsanforderungen anzusehen. Nichtsdestotrotz liegen mit der an über 4000 Patienten durchgeführten ADOPT-Studie sogar 5-Jahres-Daten zur langfristigen Blutzuckerkontrolle durch Rosiglitazon vor. Aber eins ist unbestritten: Daten zu harten klinischen Endpunkten, die den hypothetischen klinischen Nutzen der Therapie untermauern würden, gibt es für Rosiglitazon nicht. Und damit sind wir wieder bei der Schwierigkeit einer Nutzen/Risiko-Abwägung: Wie fassbar muss ein Risiko sein, wenn der Nutzen nicht fassbar ist?

In den letzten Jahren wurde evident, dass dem HbA1c bei Patienten mit kardiovaskulärem Ausgangsrisiko und komplexen metabolischen Störungen sowie bei Therapien mit unzureichend verstandenen Wirkmechanismen und Effekten nur eine eingeschränkte Bedeutung als Surrogat für klinische Endpunkte zukommt. Der HbA1c-Wert reiht sich somit in die Gruppe der problematischen Surrogatendpunkte ein.

Die seitens der Zulassungsbehörden gestellten Anforderungen an die Entwicklung neuer Antidiabetika sind bereits verschärft worden – an der Vorlage von Studien mit mindestens zweijähriger Beobachtungszeit und der zusätzlichen Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte wird zukünftig niemand mehr vorbeikommen [3].

Für die in den letzten Jahren zugelassenen Antidiabetika gibt es diese Daten (noch) nicht. Vormals mit Rosiglitazon behandelte Patienten sind gestern auf Alternativtherapien umgestellt worden, zu denen auch heute weder Daten zum Langzeitnutzen noch solche zum Langzeitrisiko vorliegen. Mit der VertriebsEinstellung von Rosiglitazon sind längst nicht alle offenen Fragen beantwortet.

Eine lange Spielzeit ist wichtiger als eine gelungene Premiere

Die mit der Anwendung von Rosiglitazon und Pioglitazon verbundene Gewichtszunahme und Flüssigkeitsretention sowie das Auftreten einer Herzinsuffizienz war den Behörden bereits zum Zulassungszeitpunkt

bekannt. Daher stand das Herz-Kreislauf-System von Anfang an im Fokus der Arzneimittelsicherheit beider Glitazone. Dennoch wurde ihr Nutzen letztendlich höher eingestuft als das mit ihnen assoziierte Risiko. Es lag insofern noch eine besondere Situation vor, als aufgrund der Hepatotoxizität des ersten Vertreters der Klasse, des Troglitazons, der Bedarf nach sichereren Therapiealternativen vorhanden war. Eine Zulassungsaufgabe für Rosiglitazon bestand in der Durchführung weiterer Studien zur Abklärung seiner Effekte auf das Herz-Kreislauf-System, u.a. der mehrjährigen RECORD-Studie.

Durch Spontanmeldungen unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse veranlasst, führte GSK 2005 eine erste und ein Jahr später eine aufdatierte Metaanalyse der jeweils bis dahin vorgenommenen Rosiglitazonstudien durch (die Ergebnisse der RECORD-Studie lagen zu diesem Zeitpunkt ja noch nicht vor). Die Resultate beider Metaanalysen, die auf eine leichte Zunahme von Myokardinfarkten unter Rosiglitazon hinwiesen, wurden den Arzneimittelbehörden zeitnah zur Verfügung gestellt und im öffentlich zugänglichen GSK-Studienregister auf der Website des Unternehmens publiziert [4]. Bereits 2006 folgte in Europa eine Verschärfung der Arzneimittelinformation von Rosiglitazon. Man kann also weder der Firma vorwerfen, die Erkenntnisse unter den Tisch gewischt zu haben, noch den Zulassungsbehörden, nicht gehandelt zu haben. Dennoch war sich die medizinische Fachwelt des Risikos praktisch nicht bewusst – der Grund, warum die 2007 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Metaanalyse [5] des Kardiologen Steven Nissen wie eine Bombe einschlug und eine Lawine auslöste. Der Anspruch, dass sowohl GSK als auch die Zulassungsbehörden zu einem früheren Zeitpunkt stärker auf das potentielle Arzneimittelrisiko hätten aufmerksam machen müssen, erscheint berechtigt. Weder eine Publikation im Studienregister noch eine aufdatierte Fachinformation kann als Ersatz einer zielgerichteten Information der medizinischen Fachwelt betrachtet werden. Eine stärkere öffentliche Thematisierung hätte vielleicht auch den nachfolgenden «Schlagabtausch» mit Comments und Editorials sowie die Inflation von weiteren Metaanalysen verhindern, zumindest aber die Schärfe aus der Auseinandersetzung nehmen können.

Noch eine letzte Bemerkung zur RECORD-Studie [6], die als Zulassungsaufgabe der Frage nach dem kardiovaskulären Risiko unter Rosiglitazon prospektiv nachging. Aufgrund eines potentiellen Bias durch das offene Studiendesign und der limitierten Aussagekraft durch die niedrige Ereignisrate lieferte die Studie keinen allgemein anerkannten Beitrag zur Nutzen/Risiko-Bewertung (es soll nicht unerwähnt bleiben, dass das Studiendesign seinerzeit mit der europäischen Arzneimittelbehörde abgesprochen war). Vor allem aber lagen die Ergebnisse wegen der langen Laufzeit der Studie erst zu einem späten Zeitpunkt vor, d.h. viele Jahre nach der Markteinführung, was die grundsätzliche Problematik von Postmarketing-Langzeitstudien zur Untersuchung von potentiellen Arzneimittelrisiken aufzeigt. Umso mehr ist der Ansatz der Behörden berechtigt, wesentliche Fragen zum klinischen Nutzen

und zur Anwendungssicherheit eines Arzneimittels bereits in zulassungsrelevanten Studien anzugehen, an die zudem höchste methodologische Anforderungen zu stellen sind.

Zum Schluss: der Prolog

Der Prolog – nicht mehr für ein Drama, das sich dem Ende zuneigt, sondern für die Zukunft und zur Verhinderung zukünftiger Dramen. Aus dem Rosiglitazon-Lehrstück sollten alle Beteiligten ihre Lehren ziehen – GSK sicher, aber nicht allein – und weiterhin eine partnerschaftliche und vertrauensvolle Zusammenarbeit von Wissenschaft, Behörden und Industrie im Sinne der Patienten ermöglichen.

Drei Dinge müssen bei der Entwicklung und Vermarktung neuer Arzneimittel von Anfang an im Fokus stehen:

1. Der medizinische Bedarf – und nicht unbewiesene Hypothesen oder sexy Wirkprinzipien;
2. der klinische Nutzen und die Sicherheit – nachgewiesen auf Basis qualitativ hochwertiger Studien mit aussagekräftigen Endpunkten;
3. die absolute Transparenz im Umgang mit Arzneimittelrisiken – seitens der Firma und der Behörden.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
peter.m.kleist@gsk.com

Literatur

- 1 Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the US Food and Drug Administration. *N Engl J Med.* 2010; 363:1489–91.
- 2 Borch-Johnsen K, Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2010;53:597–9.
- 3 Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. US Department of Health and Human Services. December 2008.
- 4 GlaxoSmithKline. Result summary for ZM2005/00181/01 and HM 2006/00497/00. GlaxoSmithKline Clinical Study Register. <http://gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/3104.pdf>. Aufgeschaltet am 27. Oktober 2006.
- 5 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356:2457–71.
- 6 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet.* 2009;373:2125–35.