

PHARMA-BRIEF

Rundbrief der BUKO Pharma-Kampagne

Mitglied von Health Action International

ISSN 1618-4572



H 11898

Gar nicht rosig Ein Diabetesmittel, das es nicht geben dürfte

Dass das 1999 zugelassene Diabetesmedikament Rosiglitazon (Avandia®) Herzinfarkte verursachen kann, steht eigentlich schon lange fest. Das Medikament bewirkt im Grunde das Gegenteil dessen, was man mit der Behandlung von Zuckerkranken erreichen will. Der Hersteller GSK mühte sich lange, dieses Wissen geheim zu halten und versucht bis heute, kritische Berichte zu unterdrücken.

Vor wenigen Wochen erhielt das *European Heart Journal* Post von GSK. Die Pharmafirma forderte darin die Fachzeitschrift auf, ein kritisches Editorial von Steven E. Nissen zu Rosiglitazon zurückzuziehen und in der Druckfassung der Zeitschrift nicht zu veröffentlichen. Doch diesmal hat die Firma den Bogen überspannt. Das Editorial wurde abgedruckt.¹ Die Firma durfte ihre Kritik zwar in einem Leserbrief äußern, aber Nissen erhielt Gelegenheit zur Antwort und widerlegte die Behauptungen von GSK Punkt für Punkt.² Dies Ereignis ist derzeitiger Höhepunkt einer Auseinandersetzung, die eigentlich schon vor der Zulassung des Medikaments hätte beginnen müssen.

Bedenken von Anfang an

Als die US-Behörde FDA die Zulassung von Rosiglitazon diskutierte, gab es bereits Sicherheitsbedenken. Die PatientInnen nahmen unter der Behandlung zu und ihre Cholesterinspiegel stiegen.

Außerdem existierten schon damals Hinweise, dass der Wirkstoff herzscheidlich ist. Eine nah verwandte Substanz, Muraglitazar, hatte die FDA nicht zugelassen, weil die klinischen Studien eine erhöhte Rate von Herzinfarkten belegten. Andere Wirkstoffe der Substanzklasse erwiesen sich

schon im Tierversuch als herzscheidlich.³ Ein Großteil der Studien zur Verträglichkeit (Toxizität) der über 50 erforschten Wirkstoffe dieser Arzneimittelgruppe wurde allerdings nie veröffentlicht.³ Das liegt an der üblichen Praxis der Hersteller, Sicherheitsdaten zu gescheiterten Medikamenten nicht zu publizieren.

Ein merkwürdiger Zufall verhalf Rosiglitazon im Mai 1999 in den USA zur Zulassung gegen Typ 2 Diabetes und zwei Monate später dem nahe verwandten Pioglitazon: Beide Mittel schienen im Gegensatz zu Troglitazon, der ersten zugelassenen Substanz aus dieser Wirkstoffgruppe, kein erhöhtes Risiko für Leberschäden zu haben. Troglitazon wurde wegen seiner schädlichen Nebenwirkungen neun Monate nach der Zulassung von Rosiglitazon verboten.¹

Basis für die Zulassung der Wirkstoffe waren sogenannte Surrogatparameter, d.h. Änderungen von Laborwerten, bei denen man annimmt, dass sie ein Indikator für weniger Komplikationen und eine erhöhte Lebenserwartung von Zuckerkranken sind. So erhöht Rosiglitazon die Insulinempfindlichkeit und senkt den Blutzuckerspiegel. Viele positive Artikel erschienen zu dem Medikament und der Umsatz nahm schnell zu.

Editorial

Liebe LeserInnen, Medikamente sollen helfen Krankheiten zu heilen oder zu lindern. Manche tun das besser als andere. Andere schaden mehr als dass sie nützen. Trotzdem werden solche Mittel mit mehr als einer Milliarde US\$ Umsatz pro Jahr manchmal zu Blockbustern (siehe links). Wie ist so etwas möglich? Weil die Zulassungsbehörden – nicht zuletzt durch jahrelangen Druck der Industrie auf die Politik – die Anforderungen immer weiter gesenkt haben. Einen Laborwert verändern reicht als Wirkbeweis. Ob PatientInnen länger leben, wird vorsichtshalber erst mal nicht geprüft. Die Werbemaschinerie sorgt schon für Umsatz. Wie das geht, zeigt der Pharma-Brief Spezial in der Mitte dieser Ausgabe. Spannende Lektüre wünscht Ihnen Ihr


Jörg Schaaber

Inhalt

Kundenbindung	4
<i>Pfizer-Rabattkarte</i>	
Resistenzen	4
<i>Was tun?</i>	
Straßentheater	6
<i>Schluck & weg im Bild</i>	

*Heftmitte: Pharma-Brief Spezial
Schöne neue Pharmawelt*



Massive Einschüchterung

Doch nicht alle stimmten in die Lobgesänge ein. Der angesehene Diabetologe Dr. Buse von der University of North Carolina äußerte bereits 1999 – also im Jahr der Zulassung – auf Fachkongressen und gegenüber der FDA Bedenken über die Herz-Kreislauf-Risiken von Rosiglitazon. Dr. Tachi

1- Integrated study:
 -FDA, Nissen and GSK all come to a comparable conclusion regarding increased risk for ischemic events, ranging from 30% to 43%!
 -FDA and Nissen (but no final data from GSK date) reach the conclusion of an HR for death (CHF+ IHD) of 1.72 or 1.75!
 -highest ischemic events risk associated with Rosi+Met, or Rosi +Insulin.

„Alle kommen zu vergleichbaren Ergebnissen“ – Ausriss aus einer GSK-E-Mail^{4 (S. 164)}

Yamada von GSK beschwerte sich daraufhin bei der Universitätsleitung über Buse. Aber die Firma ging noch weiter, sie drohte dem Forscher mit Schadensersatz. Der Aktienkurs war nach der Kritik eingebrochen und ließ den Wert der Aktien vorübergehend um vier Milliarden US\$ sinken. GSK suchte Buse auf und der unterschrieb eine Erklärung, dass er sich nicht mehr öffentlich über Rosiglitazon äußern werde.¹

Wenig besser ging es zwei Ärzten, die meinten, ein Patient hätte möglicherweise Leberprobleme wegen Rosiglitazon bekommen. Nach Anrufen von Dr. Yamada und weiteren GSK-Vertretern waren sie so eingeschüchtert, dass sie auf eine Veröffentlichung des Falles verzichteten.⁴ Einer der beiden bekannte später: „Ich habe so etwas in meiner ganzen beruflichen Laufbahn noch nicht erlebt. Ich weiß nicht einmal, woher sie [GSK] wussten, dass wir etwas veröffentlichen wollten. Es war so etwas, von dem man immer denkt, das gibt es nur im Fernsehen.“⁵ All das wurde nur öffentlich bekannt, weil der Finanzausschuss des US-Senats auf Veranlassung der Senatoren Max Baucus und Chuck Grassley Untersuchungen über die Vermarktungsmethoden des Rosiglitazon-Herstellers GSK eingeleitet hatte.^{4,5}

Nachdem die Kritiker verstummt waren, wurde es erst einmal still

um Rosiglitazon. Der Umsatz wuchs beständig und erreichte 2006 den Spitzenwert von 3,3 Milliarden US\$.

Die Mauer bröckelt

Im August 2004 gab es einen Vergleich zwischen dem Bundesstaat New York und GSK wegen eines ganz anderen Falles: Die Fir-

ma musste einräumen, geheimgehalten zu haben, dass sie die Wirksamkeit des Antidepressivum Paroxetin bei Kindern und Jugendlichen nicht belegen kann, aber die Selbstmordneigung erhöht ist. Teil des Deals war, dass GSK sich verpflichtete, künftig die Ergebnisse aller von der Firma durchgeführten Studien zu veröffentlichen.

Im September 2005 teilte GSK der FDA die Ergebnisse einer Auswertung von 37 Studien zu Rosiglitazon mit, die ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko zeigte und stellte die Daten auf die Firmenwebsite. Ein Jahr später ergab eine von GSK durchgeführte Metaanalyse von 42 Studien noch deutlichere Hinweise auf Risiken. Beide Ergebnisse wurden aber in der Fachpresse nicht veröffentlicht.

Die ForscherInnen Steven Nissen und Kathy Wolski stießen auf die Daten und baten die Hersteller von Rosiglitazon und Pioglitazon um die vollständigen Daten, um eine gründliche Auswertung machen zu können. Während Letzterer sich kooperativ zeigte, weigerte sich GSK Daten herauszugeben. Dennoch machten sich Nissen und Wolski an die Arbeit und werteten alle verfügbaren Daten von 42 Studien aus. Ihr Manuskript reichten sie bei dem angesehenen *New England Journal of Medicine* ein. Die zentrale Botschaft: Rosiglitazon erhöht das Risiko von Herzinfarkten.

Auch Steven Nissen bekam Besuch von GSK – aber bevor sein Artikel veröffentlicht wurde. Ein Reviewer seines Artikels hatte das Manuskript nämlich – in klarer Verletzung der Vertraulichkeit – an GSK weitergegeben. Die Firma, die sehr wohl wusste, dass das ein Bruch der wissenschaftlichen Praxis war, vernichtete die Kopie aber nicht, sondern zirkulierte sie unter über 40 FirmenmitarbeiterInnen.² Obwohl sich firmeninterne Analysen mit Nissens Berechnungen deckten, überlegte man fieberhaft, wie man gegensteuern könne. Vier Firmenmanager suchten Nissen am 10. Mai 2007 auf. Sie behaupteten, andere Ergebnisse zu haben, die sich nicht mit seinen decken würden und rieten ihm von einer Veröffentlichung seiner Analysen ab. Dabei taten sie so, als würden sie Nissens Manuskript nicht kennen. Firmeninterne Dokumente, die durch die Untersuchung des US-Senats öffentlich wurden, zeigen aber unzweifelhaft, dass einige der GSK-Leute, die mit Nissen sprachen, das Manuskript vorher gelesen hatten. Was die GSK-Leute wiederum nicht wussten, war, dass Nissen den Artikel bereits fertiggestellt hatte und die Publikation nicht mehr zu stoppen war.

Gezielte Manipulation

Bei den „anderen“ Ergebnissen bezog sich GSK auf die von der Firma finanzierte RECORD-Studie. GSK hatte heimlich die Verblindung der laufenden Studie aufgehoben und errechnet, dass das Risiko für Herzinfarkte um 12% erhöht war. Auf Grund der geringen Studiengröße war aber die Fallzahl zu diesem Zeitpunkt noch zu klein, um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Das sah GSK als Chance, Nissens Artikel zu neutralisieren. Am 24. Mai 2007 beschloss die Firma, eine vorzeitige Zwischenanalyse der RECORD-Studie zu publizieren. Eine solche Entscheidung musste aber eigentlich das



wissenschaftliche Komitee der Studie treffen, das mit externen WissenschaftlerInnen besetzt war. In einer detaillierten Anweisung entwickelte GSK eine Strategie, um das Komitee von einer ungeplanten Zwischenanalyse zu überzeugen. Auch ein Plan B war vorgesehen: „Falls das Steuerungs-Komitee der Auffassung sein sollte, dass eine Veröffentlichung von Zwischenergebnissen einen ordentlichen Abschluss der Studie unmöglich macht,“ wird GSK es informieren, dass „eine Entscheidung gefallen ist, leben Sie damit.“²

Zum Glück für GSK stimmte das Komitee der Zwischenanalyse zu, obwohl von vorneherein klar war, dass sie aus statistischen Gründen noch keine klare Aussage zum Herzinfarkt-Risiko ergeben konnte. Die WissenschaftlerInnen erfuhren jedoch nicht, dass die Firma die Studie längst entblindet hatte, und sie dieses Vorgehen nur nachträglich legitimierten.

Obwohl einige StudienautorInnen den von der Firma mitverfassten Artikel zur Zwischenanalyse zu positiv fanden und Änderungen erreichten, fand das Manuskript beim *New England Journal of Medicine* zunächst keine Gnade: „Die Herausgeber sind entschieden der Auffassung, dass Ihre Daten nicht die Behauptung stützen, dass die RECORD-Studie die Metaanalyse von Nissen entkräftet; diese Behauptung muss gestrichen oder modifiziert werden.“⁵

Aus zahlreichen internen Firmendokumenten geht hervor, dass GSK alles tat, sein risikoreiches Medikament zu retten.⁵ Dabei war schon damals eine firmeninterne Analyse zu dem Schluss gekommen: „Es gibt keinen statistischen Grund, die Ergebnisse [von Nissen] zu ignorieren.“ Moncef Slaoui, der Forschungschef von GSK schrieb in einer internen E-Mail, dass Nissen, die FDA und die eigenen Forscher der Firma

alle darin übereinstimmten, dass es ein erhöhtes Risiko von Herzinfarkten und Sterblichkeit gebe.⁶

Kein Rosiglitazon von der Kasse?

In Deutschland diskutiert gegenwärtig der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), Rosiglitazon und das nahe verwandte Pioglitazon von der Erstattungsfähigkeit durch die Gesetzlichen Krankenkassen als „unzweckmäßig“ auszuschließen. Denn es gibt bessere Therapieoptionen, welche die Risiken für Diabetiker tatsächlich reduzieren und nicht erhöhen.

Die Flut aufhalten?

GSK gibt sich aber keineswegs geschlagen und versucht mit einer neuen Risiko-Studie, Zeit zu gewinnen. Die TIDE-Studie soll bis 2015 dauern und 16.000 PatientInnen umfassen. Derzeit werden TeilnehmerInnen in 14 Ländern, darunter Chile, Mexiko, Kolumbien, Indien, Pakistan und Lettland rekrutiert. Die Verbraucherschutzgruppe *Public Citizen* in den USA fordert die FDA auf, die Studie sofort zu stoppen. Die US-Behörde ist die richtige Adresse für diese Forderung, weil sie 2007 eine solche Sicherheitsstudie verlangt hatte. Inzwischen – so *Public Citizen* – seien die Beweise für die Schädlichkeit von Rosiglitazon so überwältigend, dass es unethisch wäre, noch mehr Menschen, erst recht arme PatientInnen, diesem Risiko auszusetzen und eine Entscheidung über Rosiglitazon weiter hinauszuzögern.⁷

Ohne großes Aufsehen zu erregen, hat GSK inzwischen Entschädigungen für 700 PatientInnen zugesagt. Sie alle meinen, durch Rosiglitazon einen Herzinfarkt erlitten zu haben.⁸ Die *Financial Times* errechnete, dass GSK rund eine Milliarde US\$ zahlen muss, wenn alle 13.000 anhängigen Fälle entschädigt werden sollten.⁹

Die FDA schätzte bereits im Juli 2007, dass Rosiglitazone seit der Zulassung 83.000 zusätzliche

Herzinfarkte in den USA ausgelöst hätte.⁵ Die Belege für die Schädlichkeit von Rosiglitazon sind seither noch deutlicher geworden. Ein Verbot ist überfällig. (JS)

- 1 Steven E Nissen. The rise and fall of rosiglitazone. *European Heart Journal* 2010; 31 (7) 773-776
- 2 Nissen, Steven E. Setting the RECORD Straight. *JAMA* 2010; 303: 1194-1195
- 3 Nissen, Steven E and Wolski, Kathy. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New Engl J Med* 2007; 356
- 4 Committee On Finance, United States Senate. Committee Staff Report to the Chairman and Ranking Member. January 2010. GlaxoSmithKline and the diabetes drug Avandia.
- 5 Committee On Finance, United States Senate. Committee Staff Report to the Chairman and Ranking Member. November 2007. The intimidation of Dr. John Buse and the diabetes drug Avandia.
- 6 Harris, Gardener. A Face-Off on the Safety of a Drug for Diabetes. *New York Times* 23 February 2010
- 7 Public Citizen. Letter Urging FDA to Halt Rosiglitazone (Avandia) Trial. 11 May 2010
- 8 Glaxo settles first Avandia cases – sources. *Reuters* 10 May 2010
- 9 GSK braced to pay up to \$ 1bn in diabetes drug settlement. *Financial Times* 12 May 2010

Impressum

Herausgeberin: BUKO Pharma-Kampagne, August-Bebel-Str. 62, D-33602 Bielefeld, Telefon 0521-60550, Telefax 0521-63789, e-mail: pharma-brief@bukopharma.de
Homepage: www.bukopharma.de
Verleger: Gesundheit und Dritte Welt e.V., August-Bebel-Str. 62, D-33602 Bielefeld
Redaktion: Jörg Schaaber (verantwortlich), Claudia Jenkes, Christian Wagner-Ahlf, Hedwig Diekwisch, Christiane Fischer
Design: com,ma, Bielefeld
Druck: AJZ Druck und Verlag GmbH, Bielefeld
© copyright BUKO Pharma-Kampagne

Bezugsbedingungen: Erscheinungsweise 10 Ausgaben jährlich. Einzelabo 17 €, Institutionen- oder Auslandsabo 32 €. Für Mitgliedsgruppen der BUKO ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag enthalten. Daten der regelmäßigen Pharma-Brief-BezieherInnen werden mit EDV verarbeitet. An Dritte werden die Daten nicht weitergegeben.

Konto für Abos: 105 601
Konto für Spenden: 105 627
Sparkasse Bielefeld (BLZ 480 501 61),
Gesundheit & Dritte Welt e.V.
Spenden sind erwünscht und steuerabzugsfähig.



Der Pharma-Brief ist Mitglied der Internationalen Gesellschaft der unabhängigen Arzneimittelzeitschriften.