

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Jochen Schuler

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler
Mitarbeiterinnen
Josefa Lehmknecht, Gisela Schott

Jahrgang 51
Nr. 1
Berlin
Januar 2017

www.der-arzneimittelbrief.de



Neu zugelassene onkologische Wirkstoffe – bei der Mehrzahl werden für Patienten relevante Endpunkte unzureichend untersucht

Zusammenfassung: Etwa zwei Drittel der zwischen 2008 und 2012 von der FDA erteilten Zulassungen für onkologische Wirkstoffe basieren auf Surrogatendpunkten, die meist nicht mit einer Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität korrelieren. Deshalb wird zu Recht gefordert, dass nach der Zulassung konsequenter als bisher die Wirksamkeit neuer onkologischer Wirkstoffe unter Alltagsbedingungen in klinischen Studien weiter untersucht und ihre Sicherheit (z.B. im Rahmen von Risikomanagementprogrammen, Spontanmeldesystemen und/oder Registern) intensiver überwacht wird. Darüber hinaus muss aber auch verstärkt über Maßnahmen nachgedacht werden, wie der zunehmend unseriösen Preisbildung für onkologische Wirkstoffe durch pharmazeutische Unternehmer begegnet werden kann, vor allem bei Wirkstoffen, für die überzeugende Belege für eine Verlängerung des Überlebens bzw. Verbesserung der Lebensqualität vor und/oder nach der Zulassung fehlen.

Die für die Zulassung für Arzneimittel relevanten („pivotal“) klinischen Studien werden derzeit in der Onkologie fast ausschließlich von pharmazeutischen Unternehmen (pU) konzipiert, gesponsert, ausgewertet und mit Hilfe von kommerziellen Schreibagenturen publiziert (1). Sie verfolgen in erster Linie das Ziel, schnell die Marktzulassung für einen neuen, meist sehr teuren Wirkstoff zu erhalten. Verschiedene Untersuchungen haben in den letzten Jahren auf wesentliche Defizite in klinischen Studien hingewiesen, die von der US-amerikanischen (Food and Drug Administration = FDA) und/oder der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency = EMA) zugelassene onkologische Arzneimittel betreffen. Kritisiert wurden vor allem:

- das Studiendesign (meist Verwendung von Surrogaten wie Ansprechrate und progressionsfreies Überleben als primären Endpunkt),
- die häufig zu restriktiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten,
- der vorzeitige Abbruch der Studien mit Wechsel der Patienten aus der Kontrollgruppe in den experimentellen Arm,
- die kurzen Zeiträume der Nachbeobachtung in klinischen Studien sowie
- die starke Zunahme beschleunigter Zulassungsverfahren in der Onkologie (2-5).

Onkologen und Mitarbeiter des National Cancer Institute in den USA haben 2015 alle onkologischen Wirkstoffe analysiert, deren Zulassung durch die FDA im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Dezember 2012 auf Surrogatendpunkten basierte. Ermittelt werden sollte, ob nach

Inhalt

Neu zugelassene onkologische Wirkstoffe – bei der Mehrzahl werden für Patienten relevante Endpunkte unzureichend untersucht	1
Antibiotika bei der Exazerbation von Asthma häufig nicht vorteilhaft	2
Neues zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern	3
Koronare Herzkrankheit: Ein gesunder Lebensstil kann genetische Risiken kompensieren	4
Wirksamkeit von Warnsymbolen auf Packungen verkehrsgefährdender Arzneimittel	5
Klinische Berichte zu neu zugelassenen Arzneimitteln jetzt öffentlich zugänglich	6
SGLT-2-Hemmer: Bereits über 2000 gemeldete „Fälle“ mit Azidosen	7
Interessenkonflikte von Verfassern kardiologischer Leitlinien	7
Leserbrief Atorvastatin und Schwangerschaft	8

Dosisangaben ohne Gewähr.

der Zulassung weitere klinische Studien publiziert wurden und eine Verlängerung des Überlebens durch die neuen Wirkstoffe gezeigt werden konnte (4). Zu diesem Zweck wurde eine systematische Literatursuche im August 2015 durchgeführt, in der 54 Zulassungen identifiziert wurden, von denen 36 onkologische Wirkstoffe (67%), basierend auf einem Surrogatendpunkt, zugelassen wurden – vorwiegend Ansprechrate (response rate = RR; 53%) bzw. progressionsfreies oder erkrankungsfreies Überleben (progression-free survival = PFS; disease-free survival = DFS; 47%). Nach einem medianen Zeitraum der Nachbeobachtung von 4,4 Jahren konnte in randomisierten kontrollierten Studien nur bei fünf der insgesamt 36 onkologischen Wirkstoffe eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Bei allen beschleunigt zugelassenen (n = 15, 100%) und bei 21 von 39 regulär zugelassenen Onkologika (54%) basierte die Zulassung auf einem Surrogatendpunkt.

Bei den 18 onkologischen Wirkstoffen, für die in klinischen Studien keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall survival = OS) – ausgewertet als primärer oder sekundärer Endpunkt – nachgewiesen werden konnte, wurde jetzt von US-amerikanischen Wissenschaftlern des National Center for Health Research anhand einer Literatursuche in PubMed untersucht, ob diese Wirkstoffe zumindest die Lebensqualität der onkologischen Patienten positiv beeinflussten (6). Außerdem wurden für jeden Wirkstoff die jährlichen Therapiekosten für Medicare berechnet, die öffentliche und bundesstaatliche Krankenversicherung innerhalb des Gesundheitssystems der USA für ältere oder behinderte Bürger. Nur bei 31 von insgesamt 466 identifizierten Artikeln zu klinischen Studien mit diesen Wirkstoffen wurde das von den Autoren gewählte Einschlusskriterium – Verwendung einer