

## newsletter

# zum Thema Rückruf von Medikamenten Vioxx

**Am 30.09.2004 wurde das Rofecoxib-haltige Arzneimittel Vioxx® vom Hersteller freiwillig vom Markt genommen. Allein im Jahr 2003 wurde mit diesem Schmerzmittel ein Umsatz von 2,55 Mrd. US \$ erzielt.**

### Einleitung

Viele Millionen Menschen sind weltweit auf schmerz- und entzündungshemmende Präparate („Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs“, NSAIDs) angewiesen. Insgesamt wird das Marktvolumen der verschreibungspflichtigen NSAIDs auf 12 Mrd. US \$ geschätzt. Die so genannten selektiven COX-2-Inhibitoren (Coxibe) sind innerhalb der therapeutischen Gruppe der NSAIDs eine relativ neue Wirkstoffgruppe; ihr Jahresumsatz betrug 2003 ca. 6 Mrd. US \$.

Zur Zeit auf dem Markt befindliche COX-2- Inhibitoren <sup>1</sup>

Wirkstoff	Handelsname <sup>®</sup>	Zulassung (in D)	Selektivität bez. COX 2 <sup>2</sup>
Rofecoxib	Vioxx, Vioxx Dolor, Ceoxx	1999 (Marktrücknahme weltweit 10/2004)	35
Celecoxib	Celebrex, Celebra, Onsenal	2000	6.6-7.5
Valdecoxib	Bextra, Valdyn	2003	30
Parecoxib <sup>3</sup>	Dynastat, Rayzon	2002	30
Etoricoxib	Arcoxia	2004	106

<sup>1</sup> Lumiracoxib (Prexige<sup>®</sup>) ist z.B. in UK seit 2004 auf dem Markt; Zulassung für Deutschland für 2005 geplant

<sup>2</sup> (COX-1:COX-2 IC<sub>50</sub>), je höher die Zahl desto größer die Selektivität bez. COX-2

<sup>3</sup> Parecoxib wird in der Leber rasch in den wirksamen Metaboliten Valdecoxib umgewandelt

### Schmerzmittel (NSAID) Cyclooxygenase, Wirkung

Bei der Entstehung von Schmerzen oder entzündlichen Vorgängen spielt die Signalvermittlung durch Prostaglandine eine wichtige Rolle. Diese werden aus Arachidonsäure u.a. mit Hilfe des Enzyms Cyclooxygenase (COX) gebildet, wobei man zwischen zwei Formen der Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2, unterscheidet. Neben ihrer Rolle bei der Entstehung von Schmerzen haben beide Formen im Organismus auch weitere spezifische Aufgaben. Insbesondere durch COX-2 werden vermehrt bei Entzündungen und Schmerzreaktionen Prostaglandine produziert, die den Schmerzreiz über periphere Nerven in das zentrale Nervensystem vermitteln.

Der Wirkungsmechanismus vieler NSAIDs beruht im Wesentlichen auf einer Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) und damit der schmerzvermittelnden Wirkung der Prostaglandine. Gut untersuchte, altbewährte Wirkstoffe sind z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Meloxicam oder der Wirkstoff des Aspirins (ASS). Diese hemmen vorwiegend die COX-1. Bekannt sind bei diesen Präparaten u.a. das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes (Schmerzen, Geschwüre, Blutungen).

**Selektive  
COX-2-Inhibitoren,  
kardiovaskuläre  
Ereignisse**

Wirkstoffe, die selektiv (verstärkt) die COX-2 hemmen, so genannte COX-2-Inhibitoren, wurden in der Hoffnung entwickelt, die Häufigkeit und Schwere der bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen konventioneller NSAIDs vor allem bei der Behandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen senken zu können. Dies konnte in Studien für zwei der Coxibe gezeigt werden (VIGOR: Rofecoxib versus Naproxen, CLASS: Celecoxib versus Diclofenac oder Ibuprofen). Insgesamt wurde das Risiko-Nutzen Verhältnis aufgrund dieser Studienergebnisse von den Zulassungsbehörden als positiv betrachtet.

Besondere Aufmerksamkeit bei den unerwünschten Nebenwirkungen wurde den kardiovaskulären Ereignissen, darunter Herzinfarkte und Schlaganfälle, gewidmet. Seit ihrer Zulassung standen COX-2-Hemmer, v.a. Vioxx® (Rofecoxib) unter dem Verdacht, ein erhöhtes kardiovaskuläres Schädigungspotenzial im Vergleich zu konventionellen NSAIDs zu haben. In der Packungsbeilage wurde auf dieses Risiko hingewiesen, jedoch standen bis zu diesem Zeitpunkt diesbezüglich keine Vergleichsdaten von placebokontrollierten Langzeitstudien zur Verfügung.

Nachdem dann in der randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie APPROVe der Einfluss von Rofecoxib auf das Wiederauftreten neoplastischer Polypen des Dickdarms geprüft wurde, wurde diese acht Wochen vor Beendigung aus Sicherheitsgründen abgebrochen, da ab dem 18. Einnahmemonat in der Rofecoxib-Gruppe sich - wenngleich mit insgesamt geringer Inzidenz (0,75 Ereignisse/100 Patientenjahre bei Placebo vs. 1,48 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Rofecoxib) - ein Anstieg der Rate der kardiovaskulären Ereignisse gezeigt hatte. Aus diesem Grund nahm der Hersteller im Oktober 2004 sämtliche Rofecoxibhaltigen Präparate (Vioxx®) freiwillig vom Markt. Seit seiner Einführung wurde das Präparat gemäß Herstellerangaben weltweit an über 90 Mio. Patienten verschrieben; der Jahresumsatz betrug 2,55 Mrd. US \$.

Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, der alle Coxibe gleichermaßen betrifft, ist noch nicht geklärt und bleibt abzuwarten.

**Zulassung von  
Arzneimitteln,  
Klinische Studien**

Arzneimittel müssen - verglichen mit anderen Produkten - das aufwendigste Zulassungsverfahren durchlaufen. Die behördliche Zulassung eines Arzneimittels beruht prinzipiell auf Studienergebnissen, welche die Qualität, die Wirksamkeit, die Toxikologie und die Sicherheit dokumentieren. Der klinische Teil mit Probanden und Patienten umfasst Studien zur Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei der Anwendung am Menschen und zur Evaluation des Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrums sowie zur Verstoffwechslung des Wirkstoffes im Organismus. In der Regel muss die Wirksamkeit für jede beantragte Indikation im Vergleich zu Placebo und/oder zur wirksamen Standardtherapie untersucht werden. Von der Entdeckung des Wirkstoffes bis zur Marktreife vergehen typischerweise 10 bis 15 Jahre. Die Sicherheit eines Präparates wird in Studien an teilweise bis zu 15.000 Patienten untersucht. Die Kosten belaufen sich dabei auf ca. 800 Mio. US \$.

**Sicherheit von  
Arzneimitteln,  
unerwünschte  
Nebenwirkungen**

Auf Grundlage der klinischen Studien entscheiden die zuständigen Behörden (in Deutschland das BfArM; in den USA die FDA) über die Zulassung eines Medikaments. Generell kann man sagen, dass Neuentwicklungen heutzutage einen hohen Sicherheitsstandard haben. Trotz der strengen Zulassungskriterien können v.a. seltene unerwünschte, auch gravierende Nebenwirkungen sich erst nach dem Markteintritt manifestieren. Diese werden insbesondere dann offenkundig, wenn ein Präparat schnell bei sehr vielen (Millionen) Patienten eingesetzt wird oder dieses bei chronischen Erkrankungen über einen sehr langen Zeitraum

(Jahre) verwendet wird. Für letzteren Fall liegen oftmals keine klinischen Langzeiterfahrungen vor.

**Beispiele für Rückrufe und/oder Verbote von „Blockbustern“**

Im Folgenden ist eine Auswahl so genannter „Blockbuster“-Medikamente dargestellt, die auf Grund unerwünschter Nebenwirkungen verboten bzw. freiwillig vom Markt genommen wurden. Ein Präparat wird als „Blockbuster“ bezeichnet, wenn es einen sehr hohen Umsatz (z. B. 500 Mio. US \$) erzielt und es sehr vielen Anwender (z. B. mehrere Millionen) einnehmen.

Wirkstoff	Handelsname <sup>®</sup>	Anwendungsgebiet	Marktrücknahme	Grund
Thalidomid <sup>1</sup>	Contergan	Schlafmittel	1961	teratogen
Cisaprid	Propulsin	unspez. Magen-/Darmbeschwerden	2000	(tödliche) Herzarrhythmien
Troglitazon	Rezulin	Diabetes mellitus	2000	Lebertoxisch
Cerivastatin	Baycol, Lipobay	Cholesterinsekung	2001	Rhabdomyolyse
Rofecoxib	Vioxx	Schmerzmittel	2004	Schlaganfall, Herzinfarkt

<sup>1</sup>in Europa müssen seit der Conterganrücknahme Arzneimittel ihren Nutzen und ihre Unbedenklichkeit in Studien den Behörden nachweisen

**Hinweise für das Underwriting**

Rückrufe und Arzneimittelverbote bergen für den Produkthaftpflichtversicherer ein hohes monetäres Schadenpotenzial. Auch bei insgesamt positivem Risiko-Nutzen Verhältnis zum Zeitpunkt der Zulassung und trotz sehr strenger Zulassungskriterien kann es aufgrund von neuen Erkenntnissen angesichts der Vielzahl von Anwendungen zu Marktrücknahmen kommen. Dieser Aspekt sollte stets im Fokus bei der Risikobeurteilung neu zugelassener pharmazeutischer Produkte stehen. Bei der Analyse der vergangenen Marktrücknahmen pharmazeutischer Wirkstoffe, kann man nachfolgende risikoerhöhenden Faktoren identifizieren, die gleichzeitig als Kriterien zur Risikobewertung herangezogen werden können:

- ein neuer Wirkstoff wird im Markt eingeführt,
- das Anwendungsgebiet liegt im Bereich der „chronischen Volkskrankheiten“, für die es bereits mannigfaltige, bewährte Alternativpräparate gibt,
- das Präparat hat schnell eine sehr hohe Anwenderzahl,
- das Präparat stellt einen gänzlich neuen Therapieansatz dar,
- das Produkt kann als „Pseudo-Innovation“ betrachtet werden,
- das herstellende Unternehmen zählt zu den „Großen“ der Branche,
- das Präparat zählt zu den so genannten „Lifestyle Präparaten“,
- das Präparat hat einen hohen Umsatzanteil in den USA.

**Kontakt**

AssTech GmbH  
 Postfach 1211  
 85766 Unterföhring bei München  
 Telefon + 49 89 3844-1585  
 Telefax + 49 89 3844-1586  
 info@asstech.com  
 www.asstech.com