

The Rosiglitazone (Avandia) Debate

Aly A. Misha'l

(J Med J 2007; Vol. 41 (3): 184- 188)

On May 21st, 2007 the New England Journal of Medicine (NEJM) posted a very disturbing report on its website, written by Dr. Nissen, head of Cardiovascular Medicine at the Cleveland Clinic, which revealed that Rosiglitazone was associated with a significantly increased risk of myocardial infarctions and possible death from cardiovascular causes. These findings were subsequently published in June 2007 in the same journal, and stirred a furor among physicians and patients all over the world.

The authors admitted that their study suffered from limitations because of their lack of access to original source data, which would have provided more meaningful time – to – event analysis.

This study was a meta-analysis of 42 studies, which, according to the authors, fulfilled their inclusion criteria, out of 116 studies.

Rosiglitazone (Avandia) is a well-known anti-diabetes medication manufactured by GlaxoSmithKline (GSK) company. In 2006 alone, 11 million patients used it in USA alone, with profit to GSK exceeding 3 billion dollars. Many physicians were satisfied with this drug which is used as a long acting pill form and results in significant improvement of glycemic control, despite a number of risks described in its label, which include fluid retention, weight gain and macular edema. Last year, GSK quietly added another risk: potential heart attacks.

From June 2007 onwards, a heated debate raged in the literature and the media, with opponents and supporters, as outlined in the following outlines:

- GSK rejected Nissen's findings and claimed that other research indicated no increased risk of heart attacks. They alluded to an ongoing study which they termed (RECORD) study, expected to be completed in 2009.
- The Rosiglitazone was Evaluated for its Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) trial: A long term, multicenter, randomized, open-label study that compares cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with Rosiglitazone. The trial was designed to compare hospitalization or death from cardiovascular causes in subjects receiving Rosiglitazone added on Metformin or Sulfonylureas, and subjects receiving Metformin plus Sulfonylureas (control group). The trial was supposed to continue its course until 2009. In response to the Nissen study, an interim analysis of data from (4447) patients was published by Philip Home et al. in NEJM on July 5, 2007, and showed inconclusive results regarding the effect of Rosiglitazone on the overall risk of hospitalization or death from cardiovascular causes. This interim study, as well as the original ongoing (RECORD) trial, was both sponsored by GSK.
- In late June, the American Diabetes Association (ADA) convened its annual scientific session in Chicago. A heated debate showed the wide split of opinion regarding this controversy.
- Jay Skyler, former ADA president, criticized Nissen's findings, which used pooled rather than original patient data that would have included their baseline cardiovascular status, and their relationship between time and occurrence of the heart events.

Correspondence should be addressed to:
Aly A. Misha'l, MD, FACP
Islamic Hospital
Amman – Jordan
E- mail: info@islamic-hospital.org.

- Some analysts pointed out that Nissen's reported heart risk sound higher in percentages than actual. There were 86 heart attacks and 39 heart-related deaths among 15,560 Rosiglitazone patients, compared with 72 heart attacks and 22 deaths among 12,283 non-Rosiglitazone patients. So, the risk is actually only 0.1% higher. But when the odds ratio was calculated, the analysis resulted in a 43% increased risk, with a P value of 0.03.
- Others argued that a diabetes drug is only important and effective if it prevents or minimizes cardiovascular risk. Rosiglitazone does not do that. Although the drug resulted in lowering the glycemic control with lower glycosylated hemoglobin, the cardiovascular risk increased.
- Nissen's study was also criticized in its selection of only 42 studies out of 116 studies which tackled this issue. He was accused of choosing to leave out the studies in which nobody died, or nobody had a heart attack. Nissen defended by stating: How can we use trials which have no evidence?
- Dr. John Buse, who later became the president of ADA, notified the FDA back in 2000, warning of heart risks of the drug Avandia. FDA, however took no action. In comparison, Europe drug regulators had GSK to change Avandia label in 2006, to include warning about risk of cardiac ischemic events.
- It became clear that the FDA was going along with GSK suggestion to wait until 2009 when the completed RECORD study would provide an answer to the Avandia drug safety question.
- Many people wonder: Why such a study, which is a phase III clinical trial, had not been done before the FDA approved Avandia?.
- Under pressure, the FDA convened its Advisory Committee on July 30, 2007 to discuss this issue. The committee was composed of 24 experts in cardiovascular diseases, endocrinology epidemiology and biostatistics. The committee issued the following conclusions:
 1. Rosiglitazone was associated with a greater risk of myocardial ischemic events than placebo, Metformin or Sulfonylureas.

2. A subgroup of patients with type 2 diabetes is at higher risk, including those with long-term nitrate use, and those receiving Insulin.
3. In view of the fact that most clinical trials continued only for 6 months, and the fact that the reported myocardial events were actually relatively few, the committee voted not to remove Rosiglitazone from the market, but rather that label warnings and educational efforts be instituted immediately.

Concluding Remarks

1. Rosiglitazone, considered a (wonder drug) was approved prematurely by FDA.
2. FDA is considered weakened by being underfunded, and also by pressures from the drug industry. These factors caused undue harm to patients.
3. Prior to approving new drugs, the pathogenesis of a disease that require certain drugs must be fully understood. In the Rosiglitazone affair, lower blood sugar and glycosylated hemoglobin by this drug was not associated with decrease in cardiovascular events, and may have increased their incidence.
4. Treatment options by drugs should depend on evidence-based system. Drugs are approved, or removed from the market, on the basis of evidence from randomized, controlled trials. Other types of trials, including meta-analyses and observational studies, have a lower level of evidence.
5. The above points led researchers to call for FDA to oversee phase 4 post-marketing studies, to use clinical outcomes as true measures of safety and efficacy of drugs. Although expensive, in the long run, they will save time, energy and money.

Suggested Readings

1. Nissen SE and Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.

2. Home PD, Pocock SJ, Beck – Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – An Intermin Analysis, N Engl J Med 2007; 357: 28-38.
3. Rosen CJ. The Rosiglitazone story – Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. N Engl J Med. 2007; 357: 844-846.

آفاق طبية

جدل حول عقار السكري (أفانديا)

علي مشعل، المستشفى الإسلامي، عمان، الأردن.

نشرت المجلة الطبية المشهورة (New England Journal of Medicine) على موقعها الإلكتروني تقريراً أصدره الدكتور نيسين، رئيس دائرة أمراض القلب والشرايين في مركز كليفلاند كلينيك، بتاريخ 2007/5/21، كشف أن استعمال عقار أفانديا (روزيجليتازون) لمرضى السكري، قد نتج عنه زيادة ملحوظة في الإصابة بالاحتشاء القلبي والموت من احتلالات القلب والشرايين. وقد نشر هذا التقرير لاحقاً في نفس المجلة الطبية في شهر حزيران 2007، وأحدث ضجة كبيرة في الإعلام الطبي وغير الطبي بين الأطباء، والمرضى في كافة أرجاء العالم.

وقد أقر الدكتور نيسين أن هناك بعض عوامل القصور في دراسته بسبب عدم تمكنه من الوصول إلى المعلومات الحقيقية التي كانت ستقوده إلى تحديد وتحليل حقائق وجود احتلالات القلب وعلاقتها الزمنية بحدوث المضاعفات والوفيات. فقد كانت الدراسة عبارة عن تحليل لتتائج 42 دراسة سابقة تم اختيارها من بين 116 دراسة بموجب عملية اختيار صممها فريق الدراسة.

ومن المعروف أن عقار (أفانديا) هو أحد منتجات شركة جلاكسو سميث كلاين (GSK) لعلاج مرض السكري من النوع الثاني. وفي عام 2006 وحده تم صرف 11 مليون وصفة طبية من هذا العقار في الولايات المتحدة، وحققت الشركة منها أرباحاً فاقت ثلاثة بلايين دولار. وقد حظي العقار بقناعات الكثير من الأطباء بسبب سهولة تناوله أقراصه طويلة الأمد، وبسبب مفعوله الملحوظ في درجة السيطرة على مرض السكري، وذلك على الرغم مما أصدرته الشركة في نشرات التعريف بالدواء من أنه يُحدث تجمعاً للسوائل في الجسم، وتورماً في الأطراف السفلية وزيادة في الوزن، وكذلك تجمع السوائل في البقعة الشبكية للعين.

وقبل عام واحد، ودون ضجة، قامت الشركة بإضافة مضاعفة جديدة محتملة للدواء: زيادة النوبات القلبية. ومنذ نشر تقرير الدكتور نيسين فقد ثار جدل واسع بين مؤيدي ومعارضتي سحب هذا العقار من الاستعمال. ولعل النقاط التالية توضح المواقف المتعارضة حيال هذا الجدل:

- رفضت الشركة (GSK) نتائج مقالة الدكتور نيسين، وادعت أن هناك أبحاثاً أخرى لم تظهر زيادة في المضاعفات القلبية للدواء. وأشارت الشركة إلى دراسة طويلة وكبيرة قائمة منذ سنوات في مجموعة كبيرة من المراكز الطبية في بلدان عديدة، وستنتهي في عام 2009، لدراسة منهجية لمضاعفات استعمال العقار على جهاز القلب والدوران. وهي دراسة مقارنة بين ألوف المرضى الذين يستعملون هذا العقار مضافاً إلى عقارات أخرى خافضة للسكر، وألوف أخرى من المرضى الذين يتم علاجهم بأنواع أخرى من العقارات الخافضة للسكر. وبسبب الضغوط الكبيرة التي أحدثتها مقالة د. نيسين، فقد أجرى الباحثون تحليلاً مرحلياً لتتائج الدراسة المشار إليها حتى تاريخ شهر آذار 2007م. وأظهر هذا التحليل المرحلي عدم وجود حسم في زيادة المضاعفات القلبية أو الموت الناتج

عن النوبات القلبية، بمقارنة مجموعتي الدراسة. ولا بد من الإشارة إلى أن الدراسة الأصلية التي ستنتهي في العام 2009، وكذلك الدراسة

- المرحلة قد أجريتنا بدعم مالي من الشركة الصانعة (GSK).
- وفي أواخر حزيران 2007 عقدت الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) مؤتمرها العلمي السنوي في مدينة شيكاغو، وطغى النقاش الحاد حول عقار أفانديا على العديد من جلسات المؤتمر، وكان هناك تعارض شديد في آراء الباحثين والدارسين حول التعامل مع هذا الموضوع.
 - وجه الدكتور سكايلر - الرئيس السابق للجمعية الأمريكية للسكري - نقداً لمقالة الدكتور نيسين، ووصفها بأنها اعتمدت على معطيات مجمعة ومخزنة في دراسات، ولم تكن معتمدة على الحقائق الأصلية التي كان يمكن أن تُظهر معلومات هامة عن طبيعة أمراض القلب والشرايين لدى المرضى والعلاقة بين وقت ظهورها ووقت استعمال العقار.
 - أشار بعض المحللين إلى أن إحصائيات الدكتور نيسين أظهرت أن زيادة الإصابات باعتلالات القلب مع استعمال هذا الدواء كانت أعلى في نسبتها المئوية من عددها الواقعي. فقد كانت هناك (86) نوبة قلبية و (39) حالة وفاة من أمراض قلبية من بين (5560) مريضاً مشمولين في الدراسة من الذين تناولوا عقار (أفانديا)، بينما كان هناك (72) نوبة قلبية، و(22) وفاة من بين (12283) مريضاً عولجوا بعقارات خافضة للسكر لم تشمل عقار (أفانديا). أي أن الزيادة الحقيقية كانت 0.1% فقط! غير أن استعمال طرق إحصائية أخرى أظهرت أن الفرق أكثر من ذلك بكثير، وأنه قد أحرز دلالة إحصائية.
 - وأشار باحثون آخرون إلى أن العبرة لدى استعمال أي دواء خافض للسكر هي في إمكانية ذلك الدواء منع أو تقليل إصابة المرضى بالاعتلالات القلبية، والتي تشكل العامل الأول من بين مضاعفات السكري. وحقيقة أن عقار (أفانديا) مفيد في السيطرة على نسبة السكر في الدم لا تفي بالغرض إذا كانت الاعتلالات القلبية والوعائية تزداد مع استعماله.
 - وانتقد آخرون دراسة الدكتور نيسين من حيث أنه اختار (42) من بين (116) دراسة للحصول على استنتاجاته. وأهم بأنه لم يُدخل في تحليله عدداً من الدراسات التي لم يمت فيها أحد ولم يُصَب أحد بنوبة قلبية! ودافع د. نيسين عن ذلك بالقول: كيف يمكن إدخال دراسات لا يوجد فيها دليل؟
 - الدكتور جون بوز، الذي أصبح فيما بعد رئيساً للجمعية الأمريكية للسكري، أبلغ الإدارة الأمريكية الفدرالية للدواء (FDA)، عام 2000، أن هناك زيادة في اعتلالات القلب لدى الذين يستعملون عقار (أفانديا)، غير أن هذه الإدارة لم تظهر الاستجابة المطلوبة. وبالمقارنة فإن نظيراتها من مؤسسات مراقبة وتنظيم الأدوية في أوروبا استجابت منذ عام 2006 بالطلب من الشركة الصانعة (GSK) أن تضع تحذيراً على هذا العقار يظهر أنه قد ينتج عن استعماله اعتلالات في القلب والشرايين.
 - ولذلك فقد ساد الشعور بأن إدارة الدواء الفدرالية الأمريكية (FDA) ماضية في قبولها لاقتراح الشركة الصانعة بالانتظار حتى عام 2009 لاكتمال الدراسة التي ينتظر أن تطرح إجابات على قضية المضاعفات التي قد تنتج عن هذا العقار. ويتساءل الكثيرون: لماذا لم تطلب هذه الإدارة إجراء هذه الدراسة في الأصل وقبل أن توافق على استعمال عقار أفانديا؟
 - وتحت الضغوط قامت الإدارة (FDA) بعقد اجتماع للجنة الاستشارية الكبيرة المؤلفة من 24 خبيراً في أمراض القلب والشرايين والغدد الصم والسكري والوبقيات والإحصاء. وأصدرت هذه اللجنة التوصيات التالية:
 1. عقار أفانديا ينتج عن استعماله نوبات قلبية أكثر من مادة المقارنة الغفل (placebo)، أو من استعمال عقارات الميتفورمين والسلفوناميل يوريا.
 2. وتكون الأخطار أكبر لدى بعض مرضى القلب الذين يعالجون بعقار النيترات لمدة طويلة، والذين يعالجون بحقن الأنسولين.
 3. وبالنظر إلى أن غالبية الدراسات التي بنيت عليها الملاحظات أعلاه كانت دراسات قصيرة الأمد استغرق كل منها حوالي ستة شهور، وأن

العدد الحقيقي للنوبات القلبية كان قليلاً، فإن اللجنة الاستشارية لم توص بسحب عقار أفانديا من الاستعمال، بل أوصت أن تقوم الشركة الصانعة فوراً بوضع تحذير بارز في النشرة المرفقة بالدواء تظهر المضاعفات المحتملة على القلب والشرابين.

ملاحظات ختامية:

1. عقار أفانديا (روزيجليتازون) الذي اعتبر علاجاً فعالاً لمرض السكري، جرت الموافقة عليه من قبل الإدارة الأمريكية الفدرالية (FDA) قبل الأوان، وقبل التأكد من مضاعفات استعماله.
2. الإدارة الفدرالية الأمريكية للدواء (FDA) ، وتحت تأثير ضعف تمويلها، وضغوطات شركات الأدوية، قامت بإجراءات سببت أضراراً للمرضى كان من الممكن تلافيها.
3. قبل الموافقة على استعمال أي عقار جديد لعلاج مرض ما، فإنه يتوجب التأكد من الإحاطة الكاملة بالعوامل والتغيرات المرضية. وفي حالة عقار (أفانديا) فهو، وإن كان فعالاً في خفض السكر في الدم وبالتالي خفض نسبة الهيموغلوبين المتعسلن (HbA1c)، فإن هذا العقار لم يكن فعالاً في منع أو تقليل الاعتلالات القلبية، بل أنه قد يزيد منها!.
4. إن استعمال العقارات لعلاج الأمراض، وكذلك منع استعمالها، يجب أن يعتمد على نظام الدليل والبرهان على فعاليتها ونجاحها، كما يتبين من الدراسات المنظمة والمصممة لاختيار وتوزيع المرضى المشاركين. أما الدراسات الأخرى، ومنها الدراسات التي تعتمد على تحليل عدد من الأبحاث، وكذلك الدراسات الوصفية، فإن دلالتها العلمية واعتمادها على الدليل أكثر ضعفاً.
5. النقاط المذكورة أعلاه دفعت بالباحثين إلى الطلب من الإدارة الأمريكية الفدرالية للدواء (FDA) أن تتبنى الإشراف على إجراء دراسات (المرحلة الرابعة) التي تجرى بعد تسويق العقارات واستعمالها، بهدف اكتشاف وتقدير حصيلة ونتائج فعاليتها، وأن يكون ذلك هو معيار فعالية وسلامة استعمالها، ومع أن هذا النوع من الدراسة قد يبدو مكلفاً من الناحية الاقتصادية، إلا أنه على المدى البعيد يوفر الوقت والجهد والمال.

المراجع المقترحة موجودة مع النسخة الإنجليزية.