DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 43, S. 31a; Ausgabe 04 / 2009

# Ungereimtheiten bei der Zulassung von Prasugrel?

Die FDA hat im Februar 2009 die Weichen für eine baldige Zulassung von Prasugrel (Lilly/Daiichi Sankyo) gestellt, obwohl nach der TRITON-TIMI-38-Studie (1) weiterhin erhebliche Sicherheitsbedenken wegen häufiger Blutungskomplikationen und auch wegen leicht erhöhter Tumorraten bestehen. Die Zulassung kommt für den Hersteller zu einem günstigen Zeitpunkt, denn es häufen sich gerade Meldungen und Publikationen zu Resistenzen gegen Clopidogrel (2) und zu potenziell gefährlichen Interaktionen mit Protonenpumpen-Hemmern (Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol; 3, 4). Das verwundert, denn Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) ist seit 10 Jahren zugelassen und wird weltweit mit bisher als vertretbar eingeschätzten UAW verordnet (Umsatz > 7 Mrd. €). Man gewinnt den Eindruck, als solle jetzt durch geballte Veröffentlichung der Sicherheitsbedenken das Terrain für die Marktzulassung von Prasugrel vorbereitet werden. In dieses Bild passt, dass jetzt im Lancet unter dem Titel „Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial" eine nicht prädefinierte Analyse (post-hoc) der TRITON-TIMI-38-Daten publiziert wurde, wonach die Subgruppe der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt nicht vermehrt Blutungen unter Prasugrel erlitten hat (5). Schon der Titel dieser Arbeit ist unseres Erachtens irreführend, denn er suggeriert, es handele sich um eine eigenständige Studie. Fünf von sieben Autoren sind zudem vertraglich mit den Herstellern von Prasugrel verbunden. Es verwundert, dass sich der Lancet vor diesen Karren spannen lässt.

Zeitgleich werden nun Ungereimtheiten beim Zulassungsverfahren von Prasugrel bei der FDA bekannt. Von der jüngsten Anhörung vor dem Zulassungsausschuss in den USA am 3. Februar 2009 wird berichtet, dass sie in der Stimmung eines „Familienpicknicks" verlaufen sei. Eine wissenschaftliche Diskussion habe kaum stattgefunden und die Empfehlung, Prasugrel für die Indikation „Akutes Koronarsyndrom" zuzulassen, fiel ohne Gegenstimme (6). Der ursprünglich auch in das Gremium berufene Gefäßphysiologe Dr. Sanjay Kaul vom Cedars-Sinai Medical Center in Los Angeles wurde einen Tag vor der Anhörung wegen eines „intellektuellen Bias" ausgeladen. Die übrigen Mitglieder erfuhren von dieser Entscheidung der FDA erst am Morgen der Sitzung. Dem Ausschluss ging, wie sich nun herausgestellt hat, eine Intervention von Lilly voraus. Die Herstellerfirma rief vier Tage vor der Sitzung bei der FDA an und stellte die Objektivität dieses Mitglieds in Frage. Dr. Kaul hatte im Vorfeld mehrere Artikel in Fachzeitschriften veröffentlicht, in denen er nach Analyse der Daten von TRITON-TIMI 38 Zweifel an den klinischen Vorteilen von Prasugrel gegenüber Clopidogrel geäußert hatte (7). Er führt den Nutzen von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in dieser Studie allein auf die Minderung der postinterventionellen Myokardinfarkte zurück. Bei strengerer Definition der Diagnose Myokardinfarkt, sei kein Nutzen mehr nachweisbar. Diesem fraglichen Nutzen stünden aber sehr reale Blutungskomplikationen gegenüber. Offizielle Vertreter der FDA gaben jetzt auch zu, dass Kaul alle diese Informationen der FDA zeitgerecht

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

mitgeteilt hat. Ihm wird von der FDA im Wesentlichen vorgeworfen, sich wiederholt in den Medien kritisch über die TRITON-TIMI-38-Daten geäußert zu haben. Daher sei er gegen die Substanz voreingenommen. Nach Aussagen von John Jenkins, dem ”Director of the office of new drugs”, wünscht sich die FDA aber, dass die Mitglieder des Zulassungsausschusses „offen” für die diskutierte Substanz sind („open minded”). Diese „Offenheit” scheint bei der FDA im Falle Prasugrel ohne Zweifel zu bestehen. Mittlerweile hat Jenkins unter dem öffentlichen Druck eingeräumt, dass der Ausschluss von Dr. Kaul ein Fehler gewesen sei. An der positiven Entscheidung für Prasugrel ändert das freilich nichts. Im Februar wurde Prasugrel (Efient®) von der EMEA als Komedikation mit ASS zugelassen für Patienten mit Akutem Koronarsyndrom, die katheterinterventionell behandelt wurden.

**Literatur**


1. Wiviott, S.D., et al. (TRITON-TIMI 38 = **TR**ial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet Inhibitio**N** with prasugrel – **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 38): N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 2001. Link zur Quelle Vgl. AMB 2008, **42**, 05. Link zur Quelle
2. AMB 2009, **43**, 25. Link zur Quelle
3. Juurlink, D.N., et al.: CMAJ 2009, **180**, 713. Link zur Quelle
4. Ho, M.P., et al.: JAMA 2009, **301**, 937. Link zur Quelle Vgl. AMB 2009, **43**, 26. Link zur Quelle
5. Montalescot, G., et al. (TRITON-TIMI 38 = **TR**ial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O** utcomes by optimizing platelet Inhibitio**N** with prasugrel – **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I** nfarction 38): Lancet 2009, **373**, 723. Link zur Quelle
6. http://www.theheart.org Link zur Quelle
7. http://circ.ahajournals.org Link zur Quelle


Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.