

AMB 2011, **45**, 59a

Risikoprofil von Dronedaron inakzeptabel. PALLAS-Studie gestoppt

Über die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Dronedaron (Multaq®) haben wir ausführlich berichtet und die vielen offenen Fragen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit bei dieser Indikation – vor allem im direkten Vergleich mit Amiodaron – aufgelistet (1). Dronedaron ist zugelassen für erwachsene, klinisch stabile Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern zu vermindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. Wegen zum Teil schwerer Leberschäden als UAW hat die europäische Arzneimittelagentur ein Verfahren zur Bewertung von Nutzen und Risiken von Dronedaron begonnen. Das Ergebnis steht noch aus (2). Ob Dronedaron auch bei permanentem Vorhofflimmern wirksam und wie verträglich es ist, wird in einer Phase-III-Studie zur Indikationserweiterung mit dem Namen PALLAS im Vergleich mit Placebo untersucht (3). Am 7.7.2011 hat der pharmazeutische Unternehmer Sanofi in einer Presseerklärung mitgeteilt, dass diese Studie wegen häufigerer kardiovaskulärer UAW vom Organisationskomitee gestoppt und die aufsichtführenden Behörden darüber informiert wurden (4). Hepatische UAW waren nicht der Grund für die Beendigung. Zu diesem Zeitpunkt waren 3.149 der geplanten 10.800 Patienten eingeschlossen. Die bis zum 30.6.2011 vorliegenden Daten zu kardiovaskulären Ereignissen und Letalität sind auf der Website der FDA veröffentlicht (5; s. Tab. 1). Sie zeigen deutlich, dass Dronedaron bei permanentem Vorhofflimmern keine Indikation haben wird. Ob die bisherige Indikation von diesen negativen Ergebnissen betroffen ist, soll im September 2011 bekannt gegeben werden. Die AkdÄ hat in einer Safety Mail (6) und Sanofi in einem Rote-Hand-Brief (7) auf die strenge Beachtung der zugelassenen Indikation hingewiesen und an die Meldung von UAW erinnert.

Literatur

1. AMB 2009, **43**, 49. AMB 2010, **44**, 08.
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/01/news_detail_001187.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_event_s.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true
3. PALLAS = **P**ermanent **A**trial fibril**L**Lation outcome **S**tudy using Dronedaron on top of standard therapy.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151137?term=pallas&rank=1>
4. Pressemitteilung von Sanofi vom 7.7.2011:
http://en.sanofi.com/binaries/20110707_PALLAS_en_tcm28-33021.pdf

5. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>
6. Drug Safety Mail der AkdÄ vom 18.7.2011:
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2011-159.html>
7. Rote-Hand-Brief:
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110727.pdf>

Tabelle 1

Permanentes Vorhofflimmern. Letalität und kardiovaskuläre Ereignisse unter Dronedaron. PALLAS-Studie (nach 5)

Ereignisse bis zum 30.6.2011	Drone-daron (n = 1572)	Plaze-bo (n = 1577)	Hazard Ratio	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, systemische Embolien*	32 (2%)	14 (0,9 %)	2,3	0,009
Tod, ungeplante kardiovaskulär bedingte Klinikaufnahme*	118 (7,5%)	81 (5,1%)	1,5	0,006
Tod	16 (1%)	7 (0,4%)	2,3	0,065
Myokardinfarkt	3 (0,2%)	3 (0,2%)	1,0	1
Schlaganfall	17 (1,1%)	7 (0,4%)	2,4	0,047
Klinikeinweisung wegen Herzinsuffizienz	34 (2,2%)	15 (1%)	2,3	0,008

* = primärer Endpunkt