

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag A04-01B
Version 1.0
Stand: 28.01.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.12.2004

Interne Auftragsnummer:

A04-01B

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf diese wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Krekler, Michael, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Neubauer, Aljoscha, Priv.-Doz. Dr.	ja	nein						
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Winterhalter, Bernd, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Frick, Markus, Dr.	ja	nein						
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	nein							
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Paar, W. Dieter, Priv.-Doz. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Rosin, Ludger, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Schwertfeger, Markus, Dr.	ja	nein						

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Wahler, Steffen, Dr.	ja	nein						

3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bramlage, Peter, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Zeymer, Uwe, Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

**4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,
 Tagesordnung und Protokoll**

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
Frick, Markus, Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Krekler, Michael, Dr.	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Neubauer, Aljoscha, Priv.-Doz. Dr.	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Paar, W. Dieter, Priv.-Doz. Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Rosin, Ludger, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Sauerland, Stefan, Priv.-Doz. Dr.	Externer Reviewer
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG
Schüler, Yvonne-Beatrice, Dr.	IQWiG
Schwertfeger, Markus, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Wahler, Steffen, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Welter, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Wille, Hans, Dr.	Externer Sachverständiger
Winterhalter, Bernd, Dr.	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

4.3 **Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung**

- Datum: 26.11.2008, 13:00 bis 14:30 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

Begrüßung, Einleitung

Moderator Peter T. Sawicki: Meine Damen und Herren, ich heiße Sie zur Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht zum Auftrag A04-01B in unserem Institut herzlich willkommen. Da Sie alle schon einmal bei uns waren, kann ich meine Erläuterungen abkürzen.

(Es folgen organisatorische Hinweise.)

Tagesordnungspunkt 1: Subgruppenanalysen

- Subgruppenanalysen der CURE-Studie

Thomas Kaiser: Die Subgruppenanalysen sind in den meisten Stellungnahmen angesprochen worden. In einigen Stellungnahmen wurde gesagt, dass wir zum Teil aus der CURE-Studie Post-hoc-Subgruppenanalysen herangezogen hätten und zwar auch solche, die sich im Fazit widerspiegeln. Unsere konkrete Frage lautet: Bei welchen Subgruppenanalysen, die im Bericht abgebildet und deren Ergebnisse dargestellt worden sind, handelt es sich aus Ihrer Sicht um Post-hoc-Analysen? Denn nach unserer Kenntnis – wir haben den Studienbericht vorliegen – sind es vorab definierte Analysen gewesen. Eine andere Frage ist, wie mit diesen Analysen umgegangen wird. Zunächst geht es aber darum, welche Analysen wir möglicherweise falsch gekennzeichnet haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Wenn wir von Subgruppen sprechen, gehen wir dann von dem aus, was Sie im Berichtsplan definiert haben?

Thomas Kaiser: Ja.

Aljoscha Neubauer: Darüber hinaus gibt es auch noch die Zeitdaueranalyse, die wir vielleicht irgendwann auch noch diskutieren sollten, die davon aber erst einmal abzugrenzen wäre. Oder verstehen Sie beides gleich?

Thomas Kaiser: Ich meine tatsächlich die Subgruppen im Subgruppenkapitel.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Die Zeitreihen kann man natürlich auch als Subgruppen verstehen. Wir betrachten die Definitionen wirklich nicht als vorab festgelegt.

Die anderen drei klassischen Subgruppen, mit denen sich der Bericht im Wesentlichen befasst, werden zwar sowohl im Berichtsplan als auch im Auswertungsplan von Ihnen „post hoc“ genannt, aber doch sehr global. Bei der konservativsten Annahme findet man mindestens 27 Fragen. Dort steht dann aber so etwas wie „auch Rauchen“. Sie werden genannt, aber nicht operationalisiert, sodass die Subgruppendefinition nicht so weit geht, dass man sie wirklich als prädefiniert ansehen kann. Man hat sie eher einmal angedacht. Von daher ergibt sich ein Post-hoc-Charakter.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Ihre Aussage bezieht sich auf den Berichtsplan. Sie sagen, wir hätten diese Subgruppen post hoc so, wie sie dann im Bericht beschrieben sind, herangezogen.

In manchen Stellungnahmen ist erwähnt worden, dass es sich dabei um Post-hoc-Analysen mit Blick auf die CURE-Studie gehandelt habe, dass sie also erst nachträglich im Rahmen der CURE-Studie berechnet oder geplant worden seien. Das ist unseres Wissens nicht der Fall. All die von uns aufgeführten Analysen waren bei der Planung der CURE-Studie bereits von den Planern der CURE-Studie angedacht worden. Wenn wir den Zeitverlauf zunächst einmal herausnehmen, gibt es an dieser Stelle eine Diskrepanz, die ich versuche aufzulösen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Ich stimme Ihnen zu. Die Diskrepanz sehe ich nicht. Man muss allerdings sagen, dass im Studienbericht eine ganze Menge von Subgruppenanalysen angedacht waren, von denen drei herausgepickt worden sind. In der Studienausswertung sind die drei hier zur Diskussion stehenden aber entsprechend genannt worden. Das bezog sich auf die Zeitreihenanalysen und darauf, dass sie im Berichtsplan nicht so ausreichend definiert worden sind, dass man sie als prospektiv definiert ansehen kann.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es noch weitere Wortmeldungen zu diesem Aspekt, zu den CURE-Subgruppen? – Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Ich möchte auf den Punkt hinweisen, dass es wissenschaftlich sauber ist. Wenn es an die Übersetzung geht, was man aus den Subgruppen macht, wird es aber problematisch. Das gilt gerade dann, wenn man am Ende versucht, aus Merkmalen wie Alter, Geschlecht usw. Handlungsempfehlungen oder Schlussfolgerungen abzuleiten. Denn dann kommt man sehr schnell zu einer Diskriminierung einzelner Gruppen und zu Problemen mit dem Grundgesetz.

Moderator Peter T. Sawicki: Mit dem Grundgesetz?

Aljoscha Neubauer: Ja; das wirkt sich bis auf das Grundgesetz aus. Dort steht es. Mir ist nur wichtig, dass wir uns darüber im Klaren sind. Wissenschaftlich ist es so, wie wir besprochen haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Das Grundgesetz wurde hier bislang noch nicht zitiert. – Bitte schön, Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Also sehen Sie persönlich eigentlich keine Probleme bei der Aufbereitung der Subgruppenanalysen im Bericht, sondern eher einen Konflikt bei der Schlussfolgerung in Bezug auf Gesetze? Sie haben gerade das Grundgesetz genannt.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Das sind zwei unterschiedliche Ebenen. Wir diskutieren die wissenschaftliche Ebene, auf der diese Subgruppenanalysen methodisch zu diskutieren sind. Etwas anderes ist die Umsetzung in was auch immer. Letztlich muss eine Arzneimittelrichtlinie zumindest als Ziel dahinterstehen. Dann muss man ganz andere Abwägungen vornehmen. Das sollte man zumindest im Hinterkopf haben. Es ist von unserer wissenschaftlichen Diskussion aber erst einmal unabhängig.

Moderator Peter T. Sawicki: Ganz genau. Deswegen tangiert uns das primär erst einmal nicht. Wir beschreiben die wissenschaftliche Seite. Welche Richtlinienentscheidung die Entscheidungsträger auf dieser Grundlage treffen, ist eine andere Frage. – Bitte schön, Herr Paar.

W. Dieter Paar: Wichtig ist nur, was Sie in Ihrem Bericht in Bezug auf die Subgruppenanalyse oft genug beschrieben haben. Denn Sie sprechen selbst oft von Spekulationen und räumen eine hohe Unsicherheit dieser Dinge ein, was ich sehr anerkenne. Im weiteren Verlauf muss klargestellt werden, dass diese Unsicherheit besteht.

Die Zeitreihenanalyse ist meines Erachtens ein kritischeres Thema, das wir noch besprechen müssen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das machen wir noch. – Herr Frick, bitte.

Markus Frick: Im Methodenpapier steht aber auch, dass sekundäre Analysen und Subgruppenanalysen primäre Ergebnisse nicht dominieren sollen. Das findet hier natürlich statt.

Zum Interaktionstest muss man sagen, dass es gerade bei den Rauchern drei Gruppen gab: Raucher, Nichtraucher und ehemalige Raucher. Es ist ein globaler Interaktionstest durchgeführt worden. Das heißt, man hätte dort einen weiteren Schritt gehen müssen, nämlich die paarweisen Interaktionstests durchzuführen, um ihre getroffene Aussage abzusichern. Das ist unterblieben. Insofern ist der globale Interaktionstest nur der erste Schritt; der zweite ist aber unterblieben. Daher kann man diese Aussage rein methodisch so nicht stützen.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Skipka.

Guido Skipka: Ich möchte direkt auf Ihren Punkt antworten, Herr Frick. Es gab drei Gruppen und eine Interaktion. Die korrekte Aussage lautet, dass die Effekte zwischen den drei Gruppen nicht alle gleich sind. Daraufhin haben wir uns die Effekte in den drei Gruppen angesehen und danach geschaut, wo wir Signifikanzen finden und wo nicht.

Genauso geht man vor, wenn man Studien poolt und die Heterogenität beobachtet. Das ist nichts anderes als Interaktion. Wenn Heterogenität vorliegt, spaltet man das Ganze auf und schaut nach, wo Signifikanzen übrig bleiben. Deswegen verstehe ich nicht ganz, wieso im Anschluss an einen Interaktionstest über drei Gruppen zwingend paarweise Interaktionen getestet werden müssen. Können Sie das noch einmal näher erläutern?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Aus meiner Sicht setzt das die Bestätigung der These voraus, dass überhaupt Heterogenität besteht, wenn ich Sie richtig verstanden habe, um dann die weitere Auswertung vorzunehmen. Wenn man es global für alle drei Gruppen beobachtet, kann man es noch nicht für die einzelnen Gruppen sagen.

Von daher ist der logische Schritt, danach zu schauen, wo die Heterogenität denn überhaupt liegt, damit man sich darauf aufbauend anschauen kann, wie sie quantitativ aussieht. Man muss also zunächst die qualitative Frage klären, bevor man sich die Quantität ansehen kann.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Schwertfeger.

Markus Schwertfeger: Die Analyse der Raucher ist nur eine von vielen Subgruppenanalysen und letztlich nur hypothesengenerierend. Zur Interpretation einer Subgruppenanalyse gehört natürlich auch immer ein pathophysiologischer Mechanismus, der dahintersteht. Den sehe ich in diesem Fall nicht, da die Analyse der STEMI-Daten keine Interaktion positiv zeigt. Das heißt, die Raucher profitieren genauso.

Sie müssten mir schon erklären, warum Sie in Ihrem Fazit darstellen, dass die Raucher nur im Bereich von NSTEMI profitieren, nicht aber im anderen Bereich. Mir fehlt für die Härte, mit der Sie die Schlussfolgerung für die Raucher ziehen, einfach das pathophysiologische Korrelat. Ich würde mir wünschen, das über die Gesamtzahl der in die Auswertung eingeflossenen Studien zu untersuchen.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön, das haben wir aufgenommen. – Herr Wille.

Hans Wille: Ich möchte nur ganz kurz etwas zur Pathophysiologie sagen. Wenn man das in einer Subgruppe methodisch korrekt feststellt, ist das sekundär. Vielleicht bietet es hinterher Anlass, danach zu sehen, wie es zustande kommen kann. Häufig werden Mechanismen aufgedeckt, die man vorher nicht kennt. Das würde ich tatsächlich nicht als zwingend für die Beurteilung sehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Wenn es dann jenseits der quantitativen um die qualitative Auswertung geht, erinnern mich die Raucher sehr an die beiden anderen Fälle Geschlecht und Alter, wo es immer nur zwei Ausprägungen gab. Auch dort gab es eine Interaktion. Dann ist aber festgestellt worden, dass beide auf der richtigen Seite liegen, dass beide einen unterschiedlichen Effekt zeigen, wenn auch in unterschiedlichem Maße.

Es klingt so, als wenn das bei den Rauchern nicht der Fall sei. Das sehe ich auch nicht. Denn wenn ich mir bei den Rauchern das sekundäre Zielkriterium anschau, haben wir in der Tat 440 versus 444 Events. Beim primären Zielkriterium gibt es Verhältnisse von 10,2 % zu 10,9 % zugunsten der Kombinationstherapie ASS und Clopidogrel, sodass auch hier durchaus ein Effekt der Clopidogrel-Kombinationstherapie nachweisbar ist. Selbst bei einer Heterogenität, die ich anzweifeln, sieht man die Effekte quantitativ beide auf der Nutzenseite.

Dass daraus noch eine andere Bewertung gezogen wird, ist für mich nicht nachvollziehbar, zumal sie noch eine andere Interpretation hat als bei den anderen Subgruppen, obwohl ich qualitativ überhaupt keinen Unterschied sehe.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Das kann ich relativ schnell erklären. Der wesentliche Unterschied liegt darin, dass es für beide primäre Endpunkte bei den Rauchern tatsächlich eine Interaktion gibt. So ist es bei den anderen Gruppen nicht. Das heißt, es gibt nur im einen Fall eine Interaktion, im anderen nicht. Das ist für mich nur ein Hinweis darauf, dass dort etwas sein könnte. Allein daraus entsteht für mich schon kein Beleg für das Alter und das Geschlecht – so ist es auch im Fazit formuliert. Es gibt differente Ergebnisse für die beiden verschiedenen zusammengesetzten Endpunkte.

Im Fall der Raucher ist das unterschiedlich: Für beide primären Endpunkte besteht zunächst einmal der Nachweis – wenn wir auf dieser Ebene bleiben –, dass sich die Effekte durch den Interaktionstest unterscheiden. Das ist ein wesentlicher Unterschied im Vergleich zu der Situation bei Alter und Geschlecht.

Sieht man sich dann die Effekte innerhalb der Subgruppen an, ist bei den Nichtrauchern in beiden Fällen kein signifikanter Effekt gegeben. Die Signifikanz allein zu interpretieren, wäre der falsche Weg. Sie wird aber in Kenntnis eines signifikanten Interaktionstests interpretiert. Insofern besteht für mich ein deutlicher Unterschied zu den Daten für Alter und Geschlecht.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Darauf möchte ich direkt antworten, auch auf die Gefahr hin, dass ich mich irre. Ich sehe diesen Unterschied bei der Subgruppenauswertung beim Alter nicht; das müsste ich aber nachsehen. Aus meiner Sicht sind beide Interaktionstests für das primäre und das sekundäre Zielkriterium signifikant.

Thomas Kaiser: Vielleicht eine Korrektur dazu: Dort, wo die Interaktion bei einem der beiden signifikant ist, gibt es trotzdem einen signifikanten Effekt innerhalb der anderen Gruppe. Das ist ein wesentlicher Unterschied.

Markus Frick: Das ist richtig. Ich denke, wir stimmen einander zu, dass auch dort beide Interaktionstests signifikant sind. Aber in der Untergruppe der Älteren finden Sie eine Signifikanz. Dort reicht die Power offensichtlich aus, einen Unterschied signifikant werden zu lassen.

Thomas Kaiser: Dort gibt es einen Beleg für einen Effekt, der offensichtlich nur kleiner ist.

Markus Frick: Okay, dann war es nur eine Korrektur. Denn ich hatte Sie so verstanden, dass der qualitative Sprung in der Signifikanz des Interaktionstests für beide Endpunkte liege. Das ist in der Tat für beide der Fall.

Thomas Kaiser: Das ist richtig.

Markus Frick: Sie sagen, in einer nächsten Analyse der Subgruppe besteht ein Unterschied darin, ob ich formal eine Signifikanz erreiche oder nicht. Das möchte ich natürlich gleich kommentieren, weil es hier um sehr formale Signifikanzen geht, da wir uns in Sub-Subgruppen befinden.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Haben wir damit den Punkt „Subgruppenanalysen der CURE-Studie“ abgeschlossen? – Herr Frick.

Markus Frick: Bei den beiden Subgruppen Geschlecht und Alter, die nur implizit erwähnt worden sind, verstehe ich Ihre Interpretation folgendermaßen: Beim Geschlecht ist der

Interaktionstest nur im einen und nicht im anderen Fall positiv, sodass ich nicht wirklich eine Heterogenität sehe. Beim Alter gilt genau das, was wir diskutiert haben. Sehen Sie also einen Unterschied darin, dass es bei beiden Subgruppen einen Nutzenbeleg gibt, den man bei den Rauchern nicht in diesem Maße hat? Wie ist das zu interpretieren? Das ist eine Verständnisfrage, damit ich das richtig kommentieren kann.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Der Unterschied liegt darin, dass man bei Alter und Geschlecht durch den Interaktionstest eben nicht für beide primäre Endpunkte den Beleg dafür hat, dass sich die Effekte unterscheiden. Im einen Fall trifft es nur für den einen Endpunkt, im anderen Fall zunächst einmal für beide Endpunkte zu.

Beim Geschlecht gibt es den Nachweis eines unterschiedlichen Effekts also nur für einen Endpunkt, nicht aber für einen anderen. In unserer Interpretation im Fazit wird dargestellt, dass es einen Hinweis darauf gibt, dass der Effekt bei diesem Geschlecht geringer ausgeprägt ist. Wir stellen ihn aber – auch im Fazit – nicht infrage.

Beim Alter besteht die besondere Situation, dass beide Tests zwar signifikant sind, trotzdem aber ein Nachweis innerhalb des Altersstratums bestehen bleibt, dass es tatsächlich einen Effekt gibt. Deswegen stellen wir den Nutzen dort auch nicht infrage. Wir sagen lediglich, dass es durch den Interaktionstest einen Hinweis darauf gibt, dass der Effekt unterschiedlich und möglicherweise geringer ausgeprägt ist.

Im Fall der Raucher ist die Sachlage anders: Hier gibt es für beide primäre Endpunkte zunächst einmal einen Beleg dafür, dass sich der Effekt unterscheidet. Zudem gibt es für keinen der beiden primären Endpunkte einen Beleg dafür, dass innerhalb der Gruppe der Nichtraucher ein Effekt vorliegt. Hier stellt sich genau die Frage nach dem Interaktionstest und wie es mit dem Effekt in den Strata aussieht.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Ich habe noch einen ganz wesentlichen Punkt. Wenn wir bei beiden Endpunkten eine Interaktion und damit Unterschiede festgestellt haben, ist noch nicht gesagt, dass es in der einen Gruppe einen Nutzen gibt und in der anderen nicht. Das ist eine Frage der quantitativen Interaktion. Sie liegen alle auf derselben Seite. Beim primären Zielkriterium findet sich auch bei den Rauchern – nach Events gezählt; es erreicht nicht ein formales Signifikanzniveau – rein numerisch ein Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie.

Ich erinnere an das Rothwell-Papier zu Subgruppen, das wir wohl alle sehr gut kennen. Dort wird gerade als einer der paradigmatischen Fehler für Subgruppenanalysen genannt zu versuchen, in Untergruppen nochmals Signifikanzen zu rechnen. Von daher halte ich das

methodisch für nicht so belastbar, dass Sie daraus diesen unterschiedlichen Schluss ziehen können.

Moderator Peter T. Sawicki: Nicht nur daraus. – Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Das von Ihnen genannte Papier haben Sie schon mehrfach eingereicht; diese Diskussion kommt immer mal wieder auf. Dort geht man davon aus, es ohne Kenntnis eines Interaktionstests zu machen und vorher nicht den Nachweis geführt zu haben, dass sich die Effekte unterscheiden. In diesem Fall gebe ich Herrn Rothwell auch völlig recht. Diese Situation liegt hier aber nicht vor.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Wir haben aber die Situation, dass die Effekte bei beiden Interaktionen im grünen Bereich liegen. Es gibt keine qualitative Interaktion, weil nicht eines auf der falschen Seite liegt.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Wir haben den Nachweis eines unterschiedlichen Effekts.

Markus Frick: Eines unterschiedlich ausgeprägten Effekts.

Thomas Kaiser: Das kann man tatsächlich nicht sagen. Der Interaktionstest besagt zunächst einmal nur, dass die Effekte unterschiedlich sind. Eine Schlussfolgerung kann sein, dass die Effekte nur unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Es kann aber auch sein, dass sie sich tatsächlich qualitativ unterscheiden. Das ist das Ergebnis des Interaktionstests. Beim Blick auf das Ergebnis innerhalb der Subgruppe gibt es keinen signifikanten Effekt. Deswegen fehlt bei dieser Subgruppe der Beleg, dass es tatsächlich einen Effekt gibt.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Das ist eine Beweislastfrage. Ich muss daran erinnern, dass wir von einem confirmatorisch bewiesenen Effekt für die Gesamtgruppe ausgehen, den wir mit nachgelagerten Analysen dominieren wollen. Die Beweislast liegt bei den nachgelagerten Analysen. Der erste Schritt des Beweises ist die Heterogenität, die Sie angeführt haben.

Thomas Kaiser: Genau.

Markus Frick: Dann stellt sich aber die Frage, ob die Heterogenität nur ein unterschiedliches Ausmaß auf derselben Seite hat oder ob es tatsächlich einen Hinweis darauf gibt, dass der eine Effekt positiv und der andere negativ ist. An diesem Punkt haben wir einen numerischen Hinweis darauf, dass beide Effekte positiv sind. Das ist meiner Meinung nach methodisch

nicht so belastbar, dass Sie damit den primären, den konfirmatorischen Effekt dominieren können.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe eine Nachfrage: Wie verhält es sich, wenn der Schätzer auf der anderen Seite liegen würde, also numerisch und nicht signifikant? Würden Sie Ihre Meinung dann ändern?

Markus Frick: Dann hätte ich nicht so argumentiert, wie ich jetzt argumentiert habe.

Moderator Peter T. Sawicki: So haben Sie aber bei der CAPRIE-Studie argumentiert.

Markus Frick: Nein.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann habe ich das missverstanden. – Herr Paar.

W. Dieter Paar: Wir haben bei CAPRIE immer über die neurologische Gruppe diskutiert, die auf der grünen Seite lag. Ich kann mich sehr gut daran erinnern.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Seinerzeit habe ich selber argumentiert, der Gruppe, die einen Effekt auf der linken, negativen Seite hatte, keine Evidenz beizumessen, sondern nur den beiden Gruppen, die rechts davon lagen. Insofern ist diese Argumentation absolut konsistent zur CAPRIE-Diskussion.

Moderator Peter T. Sawicki: Damit ich es verstehe, möchte ich noch einmal nachfragen: Aus der Lage des Schätzers – links oder rechts – ziehen Sie eine Schlussfolgerung?

Markus Frick: Ich will ein positives, konfirmatorisches Ergebnis in Zweifel ziehen. Das geht nur mit methodisch sehr harten Daten; darin liegt das große Problem der Subgruppenanalysen. Wenn man also zwar eine Heterogenität feststellt, sie aber nur das Ausmaß des positiven Effekts, nicht aber seine Qualität zu betreffen scheint, kann ich methodisch nicht nachvollziehen, das positive Gesamtergebnis ...

Moderator Peter T. Sawicki: Das habe ich verstanden; das war nicht meine Frage. Ich wollte wissen, wieso für Sie die Position des Schätzers etwas bedeutet. Dafür haben wir doch die Intervalle.

Markus Frick: Es ist zu Recht ein wesentlicher Effekt bei der Bewertung von Subgruppen, danach zu schauen, ob man eine quantitative oder qualitative Interaktion hat. Im Moment liegt die Beweislast auf der Seite desjenigen, der das primäre Ergebnis dominieren will. Wir haben eine Heterogenität konstatiert, von der wir nicht wissen, ob sie nur eine quantitative – beide nützen unterschiedlich stark – ist oder ob das eine nützt und das andere schadet. Im Moment haben wir nur den Hinweis, dass beide zu nützen scheinen.

Moderator Peter T. Sawicki: Darüber machen wir uns Gedanken. Den Punkt haben wir verstanden. – Herr Frick.

Markus Frick: Ich möchte noch etwas zur Formulierung sagen. Ich hatte am Anfang gesagt, wie ich es verstehe: Eine Interpretation wäre, dass es einen Effekt für die Gesamtgruppe gibt. Dann kann man zum Ausdruck bringen, warum man ihn hier nicht so hat. Aber dieses Diktum gibt nicht die Interpretation der Analysen wieder.

Moderator Peter T. Sawicki: Darüber müssen wir nachdenken.

Guido Skipka: Wir denken natürlich über alles nach, was Sie uns sagen. Über diesen Punkt werde ich selbst auch noch einmal nachdenken. Ich bin nur nicht sicher, ob eine Argumentation zur Lage des Schätzers zielführend ist. Ein Schätzer ist ein Schätzer, und wenn man sich die Konfidenzintervalle ansieht, die zum Teil sehr breit sind, und der Schätzer das Beste ist, was wir haben, bin im Moment aber sehr unsicher, ob es zielführend ist, seine Lage für eine Entscheidung heranzuziehen. Wir werden jedoch darüber nachdenken.

Moderator Peter T. Sawicki: Diese Meinung vertritt Herr Frick. – Herr Frick.

Markus Frick: Die Frage ist natürlich, was ich eigentlich wissen will. Ich will zwar auch wissen, ob es mehr oder weniger nützt. Ich will hier aber für diese Gruppe wissen, ob es der Gruppe eher nützt oder schadet. Die Lage des Schätzers ist für die These, dass es eher nützt, supportiv. Damit spricht es absolut dagegen, das primär bewiesene konfirmatorische Ergebnis infrage zu stellen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Ich sehe noch nicht ganz die von Ihnen genannte Inkonsistenz gegenüber der CAPRIE-Beurteilung. Können Sie das noch einmal erklären?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Die Inkonsistenz sehe nicht ich, sondern Herr Sawicki. Ich halte unsere Position für absolut konsistent: Das sind Rothwell und Koch. Sie sollten dazu wirklich noch einmal das Koch-Gutachten lesen, bei dem es um quantitative Interaktion geht. Es ist an diesem Punkt wirklich sehr relevant. Die Argumentation ist aus meiner Sicht völlig kongruent und konsistent gegenüber derjenigen zur CAPRIE-Studie.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Dann habe ich es falsch verstanden. Ich dachte, dass Sie Unterschiede machen, die ich einfach nicht erkennen kann. In beiden Berichten ist unser Vorgehen bei der Beurteilung gleich gewesen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Unsere Diskussion ist wirklich absolut dieselbe. Das ist keine Frage.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe es noch nicht verstanden, weil ich nicht dachte, dass Sie bei der CAPRIE-Studie damals von einem potenziellen Schaden durch Clopidogrel ausgingen, was sich daraus logischerweise ergeben würde. Aber vielleicht führt das auch zu weit. Ich will mich auch nicht so stark einmischen.

Wir müssen sehen, was die Heterogenität eher beschreibt: unterschiedliche Größen eines qualitativ gleichen Effekts oder eher unterschiedliche Effekte? Darin scheint für mich ein Dissens zu liegen, den wir uns noch einmal genau anschauen werden.

Tagesordnungspunkt 1: Subgruppenanalysen

- Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Von unserer Seite besteht zunächst einmal die Frage, welche Subgruppe gemeint ist, die wir hätten berücksichtigen müssen.

Kurz zur CHARISMA-Studie, die Ihnen wahrscheinlich weitgehend bekannt ist: Es handelt sich um eine Studie mit 15 000 Patienten, davon etwa 12 000 mit symptomatischer manifester arteriosklerotischer Erkrankung, sowie Probanden mit Risikofaktoren. Die Patienten mit symptomatischer manifester arteriosklerotischer Erkrankung setzen sich ähnlich wie bei der CAPRIE-Studie aus denjenigen mit zerebrovaskulären Vorerkrankungen, mit kardiovaskulären und mit peripherarteriellen Vorerkrankungen zusammen.

Zum einen handelte es sich nicht um akut erkrankte, sondern um Patienten mit einer Anamnese. Weitere Punkte kommen noch hinzu. Aber zunächst einmal stellt sich die Frage, wo Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom im erweiterten Sinne oder auch konkret mit einem akuten STEMI oder Non-STEMI, instabile Angina, eingeschlossen sind.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Zum einen liegt das Grundproblem, das wir heute auch noch diskutieren werden, darin, dass wir bei STEMI in Bezug auf die Dauer der Therapie eine andere Evidenzlage haben als bei NSTEMI. Das haben Sie im Bericht zu Recht herausgearbeitet.

Das Problem haben wir auch schon beim Berichtsplan besprochen: Wir sind unverändert der Meinung, dass es insofern schwierig ist, beim STEMI die gleiche Evidenz zu bekommen wie beim NSTEMI, als es inzwischen eine Reihe von Evidenzen gibt – beim STEMI werden wir noch einmal dazu kommen –, die die Durchführung einer randomisierten Studie nicht einfach machen. Am Ende werden wir wieder bei unserem Dissens landen: Wir werden wieder sagen, wir halten sie für nicht durchführbar; Herr Sawicki hat letztes Mal gesagt, dass sie doch durchführbar sind. Das haben wir beim Berichtsplan schon ausführlich diskutiert.

Wir sehen die CHARISMA-Studie als einen Teil dieser Evidenz an, dass Patienten, die einen Herzinfarkt, ein zurückliegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten, von einer Doppelplättchenhemmung profitieren. Diese Subgruppe meinen wir. Aber – damit will ich in keinen Widerspruch zu dem kommen, was ich eben gesagt habe – dabei handelt es sich um eine Post-hoc-Analyse, die mit riesigen Problemen verbunden ist. Gleichwohl handelt es sich um eine Evidenz, die ich zumindest bei der Planung einer neuen Studie nicht unberücksichtigt lassen würde.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Wenn man sich die Studie genauer ansieht, stellt man fest, dass 40 % der sogenannten asymptomatischen Patienten schon früher ein Ereignis hatten; das ist sogar in der Originalpublikation zu lesen. Es stellt sich also die Frage, ob man sie überhaupt als asymptomatisch hätte einstufen dürfen.

Von diesen 40 % hatten 10 % früher sogar einen Herzinfarkt. Von den Patienten, die insgesamt einen Herzinfarkt hatten – das waren knapp 6000 – sind in den Subgruppenauswertungen und auch in die Auswertung, die Bhatt im Jahr 2007 gemacht hat, also dieses CAPRIE-like-Kollektiv, letztlich nur 3800 eingeschlossen worden. Offenbar hat eine Selektion stattgefunden. Schon die primäre Einteilung in manifeste Arteriosklerose oder Risikofaktoren dafür ist nicht nachvollziehbar.

Hinzu kommt die Konzentration – CAPRIE-like – auf Patienten mit einem Myokardinfarkt. Das stimmt aber nicht, weil sie im Schnitt 24 Monate zuvor einen Myokardinfarkt hatten. Bei der CAPRIE-Studie musste es innerhalb der letzten 35 Tage geschehen sein. Das ist also schon von daher nicht nachvollziehbar.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Es gibt aus meiner Sicht bei der CHARISMA-Studie noch einen zweiten Aspekt, denn dort gibt es relativ gute Daten zur Blutung unter Kombinationstherapie. Von diesem Thema schreiben Sie immer wieder, dass Sie keine ausreichenden Informationen hätten. Ich bin schlichtweg auf der Suche nach der besten verfügbaren Evidenz. Daher frage ich mich schon, warum man diese Evidenz nicht in Form einer Auswertung als Subgruppe oder in Form einer ebenfalls denkbaren Meta-Analyse untersucht hat.

Bevor mir der Vorwurf der Inkonsistenz gemacht wird, möchte ich sagen: Ich denke, wir haben jetzt eine ganz andere Situation als eben. Dort ging es darum, ein positives konfirmatorisches Gesamtergebnis zu dominieren. Hier geht es um die Suche nach der besten verfügbaren Evidenz.

Daher stellt sich mir die Frage, warum man nicht diese besten verfügbaren Daten immerhin aus einer großen randomisierten Studie unter Kombinationstherapie nutzt, wenn Sie sagen, dass Daten zur Blutung – auch im Zeitverlauf – fehlen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Ich glaube nicht, dass man gerade Daten zur Blutung heranziehen kann. Es handelte sich um Patienten, die chronisch behandelt worden sind und keinen akuten Infarkt hatten. Akute Infarkte werden bei uns zum Großteil entweder fibrinolytisch oder zumindest rekanalisierend behandelt, also entweder PCI oder eine Lysetherapie. Diese Eingriffe gehen per se mit einem besonderen Risiko für erhöhte Blutungsraten einher. Insofern kann man diese Einschätzung des erhöhten Blutungsrisikos nicht heranziehen.

Darüber hinaus ist die Blutungsrate auch bei der CHARISMA-Studie im Langzeitverlauf erhöht. Ich konnte Folgendes in einer Stellungnahme nicht so ganz nachvollziehen: Dort ist auf eine Abbildung aus der Arbeit von Bhatt aus dem Jahr 2007 verwiesen worden, wo die inkrementellen, also die inzidentellen Blutungen aufgelistet sind. Es zeigt sich, dass fortwährend zusätzliche Blutungen auftreten.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schwertfeger.

Markus Schwertfeger: Gerade die CHARISMA-Daten sind besonders gut geeignet, das Langzeitrisiko unter der dualen Therapie zu beurteilen. Denn es ist unbenommen, dass das Blutungsrisiko durch den zusätzlichen Einsatz von Thrombolytika in der Akuttherapie des akuten Koronarsyndroms erhöht ist.

Sie sagen aber in Ihrer Kritik an der CURE-Studie, dass das Blutungsrisiko über die gesamte Therapie erhalten bleibt, also auch schon beim stabilen Patienten. Gerade da liefert die Analyse der CHARISMA-Studie Daten von bis zu über 30 Monaten, in denen sich zeigt, dass das Risiko kontinuierlich abnimmt und sich asymptotisch dem Placeborisiko annähert.

An den CURE-Daten zeigt sich über den gesamten Studienverlauf immerhin noch ein Nettonutzen. Denn wenn man Blutungen den verhinderten Ereignissen gegenüberstellt, kann man diese Evidenz nicht so einfach ausblenden.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Herr Wille hatte danach gefragt, auf welche Abbildung es sich bezog. Es handelte sich um Abbildung 4 auf Seite 1987 der Arbeit von Bhatt et al. aus dem Jahr 2007.

Dort sieht man die Hazard Ratios der Blutungen in den beiden Gruppen der ASS-Placebogruppe und in der Gruppe der Kombinationstherapie mit Clopidogrel. Das wird auch so interpretiert.

Dieses Bild sollte man sich wirklich noch einmal ansehen. Es ist sehr interessant. Man sieht, dass die beiden Kurven am Anfang auseinanderliegen, sich aber annähern, weil die Kurve der Hazards bei ASS ansteigt und die Kurve der Clopidogrel-ASS-Gruppe deutlich absinkt. Spätestens ab dem Tag 270 fällt es mir schwer, noch Unterschiede zu erkennen. Später überschneiden sich die beiden Kurven sogar noch.

Die Behauptung, die Unterschiede der Blutungsraten zwischen diesen beiden Therapieansätzen blieben über die Zeit konstant, sehe ich durch diese Abbildung in keiner Weise bestätigt – ganz im Gegenteil.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: In der Abbildung werden nicht die kumulativen Blutungszahlen dargestellt, sondern die Raten der Fälle, die pro Zeiteinheit neu auftreten. Das bedeutet, dass es auch am Tag 30 immer noch eine Rate von Blutungen gibt, die zusätzlich auftreten. Von daher kann man diese Abbildung nicht so interpretieren, wie Sie es gerade getan haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Es ist gerade das Interessante daran, dass sie die aktuellen Raten angeben und die Blutungen nicht über die Zeit kumulativ aufsummieren, denn wir wollen die Risiken ja gerade pro Zeiteinheit gegeneinander abwägen.

In der Darstellung sehe ich die Hazards in Bezug auf die Zeit für die ASS-Placebogruppe und die Hazards für die Clopidogrel-ASS-Gruppe, die sich einander immer stärker annähern und am Ende sogar überschneiden. Das heißt, das Blutungsrisiko der Clopidogrel-ASS-Gruppe geht mit der Zeit deutlich zurück, das der ASS-Gruppe nimmt mit der Zeit leicht zu. Von daher ist das die absolut gegenteilige Aussage dessen, was im Vorbericht steht.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Am Tag 630 müsste nach Ihrer Interpretation die kumulative Blutungsrate bei der Kombinationstherapie gleich sein und anschließend etwas darunterliegen. Das ist in der Gesamtauswertung aber nicht der Fall.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Nein, die kumulative Rate natürlich nicht. Die Stärke dieser Auswertung liegt gerade darin, dass die Risiken in Bezug auf die Zeit gesehen werden und nicht nur in Bezug auf die kumulativen Auswertungen. Bei den kumulativen Zahlen wird praktisch der Block

vom Anfang mitgeschleppt. Wenn sich die Kurven weiter so verhalten würden wie dargestellt, würde es noch längere Zeit brauchen, bis sich das ausgleicht.

Ihre Aussage war aber nicht, dass die kumulativen Risiken zunehmen, sondern dass das Risiko einer Blutung unter Kombinationstherapie unabhängig von der Zeit gleich bleibt. Diese Frage wird dadurch wesentlicher beantwortet als durch die kumulativen Raten.

Moderator Peter T. Sawicki: Bei der Zeitbetrachtung ist es natürlich problematisch, dass man nicht alle Patienten fortführt. Die Patienten, die schon eine Blutung hatten und bei denen die Therapie reduziert bzw. beendet wird, gehen ein. Es sieht dann so aus, als ob das Medikament nach einer gewissen Zeit nicht mehr dieses Risiko hätte. Das liegt aber nur daran, dass man Menschen mit einem höheren Risiko vorher ausgeschlossen hat.

Herr Frick.

Markus Frick: Dem kann ich absolut nur zustimmen. Dieses Problem haben wir bei den Kumulativen aber genauso, weil immer nur das erste Event gezählt wurde.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut, aber zumindest sieht man sie noch.

Markus Frick: Man kann sagen, die Analysen sind beide gleich schwach auf der Brust.

Moderator Peter T. Sawicki: Man muss sich beide ansehen. – Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Wir waren mit den Analysen zu den Zeitintervallen bezüglich der CURE-Studie aus unserer Sicht sehr zurückhaltend. Wir haben es dargestellt und können darüber reden, dass man auch noch den zweiten primären Endpunkt darstellt; das ist sicherlich ein berechtigter Einwand.

Ehrlich gesagt würde ich einer Zeitintervallanalyse aus einer Studie, die die gesamte randomisierte Population beinhaltet und genau die Zielpopulation trifft, für die ich die Frage beantworten will und bei der genau meine Behandlungssituation gegeben ist, eher zurate ziehen als eine Analyse aus einer Studie mit ganz unterschiedlichen Patientenkollektiven, ganz unterschiedlichen Begleitbehandlungen und ganz unterschiedlich ausgewählten Subgruppen.

Ich wundere mich ein wenig, dass Sie argumentieren, diese Zeitintervallanalysen seien plötzlich eine wertvolle Evidenz für etwas, wo Sie doch die anderen Analysen, die in dieser Studie durchgeführt worden sind, eigentlich als kritisch ansehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Ich stimme Ihnen zu und würde sie auch eher heranziehen. Wir diskutieren aber, seitdem wir uns kennen, darüber, sie ausschließlich heranzuziehen. Das Problem ist,

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Ich habe das wirklich unter dem Aspekt von STEMI gemeint.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Wir haben das akute Koronarsyndrom mit den beiden Untereinheiten akuter STEMI, instabiler Angina pectoris und des NSTEMI zu beurteilen. Das sind doch völlig verschiedene Situationen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Weil eben eine dieser Situationen der STEMI ist, haben wir über diese Daten aus der CHARISMA-Studie diskutiert. Bei den STEMI-Patienten haben wir eben nicht die gleiche harte Evidenz wie beim NSTEMI. Das haben wir in allen Diskussionen und Stellungnahmen bisher dargestellt; das schreibt auch jede Fachgesellschaft; so steht es auch in den neuen ESC-Guidelines. Deswegen bitten wir darum, die verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, auch wenn sie all die Einschränkungen hat, die Herr Kaiser und Herr Sawicki zu Recht benannt haben.

Moderator Peter T. Sawicki: Alles klar. Das haben wir verstanden. – Herr Wille.

Hans Wille: Ich möchte noch etwas zu den Guidelines sagen: Die ESC erwähnt es zwar, empfiehlt aber einen Level of Evidence von IIaC. IIa bedeutet, es könnte helfen. C meint, die Evidenz beruht auf Experteneinschätzung.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: IIaC stimmt. Damit sind wir aber wieder bei dem kleinen Unterschied, den Wörter ausmachen. Das klingt anders als: Es gibt keinen Beleg dafür. – Wir haben es eben ausführlich diskutiert; ich will das nicht wiederholen. Für Ihren Auftraggeber ist es ein Unterschied, ob er „IIaC“ oder den Satz liest: „Es gibt keinen Beleg dafür.“

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Krekler.

Michael Krekler: IIa bedeutet: Weight of Evidence / opinion is in favour of usefulness / efficacy.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Bei C heißt es: divergierende Evidenz / vorwiegende Evidenz, Expertenmeinung. – Das möchte ich festhalten.

Moderator Peter T. Sawicki: Diese Diskussion müssen wir beenden, weil sie nicht weiterführt. Alles ist ausgetauscht. – Gibt es zu Tagesordnungspunkt 1 noch etwas, das wir noch nicht besprochen haben?

W. Dieter Paar: Machen wir die Zeitreihen am Ende?

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Aus unserer Sicht gibt es in diesem Bereich keine Nachfragen zu den Stellungnahmen. Wir können darüber unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ diskutieren. Unser Ziel ist es aber, erst einmal zu klären, was uns unklar geblieben ist.

Tagesordnungspunkt 2: Ergebnisse anderer systematischer Übersichten

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: „Andere“ meint in diesem Zusammenhang Übersichten anderer Arbeitsgruppen, also nicht unsere eigenen. Dazu gibt es eine konkrete Frage an den VFA, der in seiner Stellungnahme ganz konkret sagte, dass andere systematische Übersichten zusätzliche Evidenz liefern könnten. Er hat insbesondere auf eine relativ neue Analyse von Bowry hingewiesen. Was aus dieser Analyse ist aus Ihrer Sicht für unseren Bericht konkret zusätzlich relevant?

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Heinen-Kammerer.

Tatjana Heinen-Kammerer: Es fällt auf, dass im Berichtsplan genannt wird, dass Meta-Analysen, sofern sie als relevant erachtet werden, in den Vorbericht eingehen. Dort findet man aber keinen Hinweis darauf, wonach Sie gesucht, was Sie gefunden und warum Sie bestimmte Meta-Analysen nicht einbezogen haben. Zwar gibt es eine kurze Erwähnung bei der Diskussion einer Meta-Analyse; ansonsten bleibt dieses Thema aber außen vor, obwohl im Berichtsplan auf Seite 11 darauf hingewiesen wurde, dass es zum Thema gemacht wird. Exemplarisch haben wir zwei Meta-Analysen genannt, von denen wir der Meinung sind, dass sie zumindest hätten gefunden und kommentiert werden müssen.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Das kann ich nicht nachvollziehen. Im Flowchart zur Suche werden die Sekundärpublikationen erwähnt. Sie sind auch im Anhang aufgelistet. Es ist also genannt worden, welche identifiziert worden sind. Zudem gibt es auch einen Hinweis zur Frage der IPD-Analysen. Alle Informationen sind im Vorbericht enthalten.

Es kann durchaus sein, dass eine ganz neue Analyse nicht erwähnt worden ist, weil unsere Recherche vor dem Erscheinen dieser Analyse durchgeführt worden ist. Aber Sie haben gerade einen anderen Punkt benannt, dass Sie das nicht sehen würden. Darüber brauchen wir nicht lange zu reden, denn es steht im Bericht.

Trotzdem habe ich eine konkrete Frage. Ich halte es nicht für sinnvoll zu sagen: Es wäre doch schön, diese oder jene Analyse zu berücksichtigen. – Sie haben konkret die Bowry-Analyse genannt. Was soll diese Analyse konkret zum Bericht beitragen? An welcher Stelle ändert die Berücksichtigung dieser Analyse die Aussagen des Berichts?

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Heinen-Kammerer.

Tatjana Heinen-Kammerer: Ich halte es schon für wichtig, diese Meta-Analysen nicht einfach nur irgendwo im Anhang in einem Flowchart zu erwähnen und zu erklären, dass man sie als nicht relevant erachtet. Es wäre sinnvoll, wie auch bei anderen klinischen Studien, die Sie gefunden haben und bei denen Sie begründen, warum sie nicht relevant sind, ein paar Sätze darüber zu verlieren, warum diese Meta-Analysen nicht berücksichtigt worden sind.

Zum zweiten Punkt würde ich Sie bitten, sich doch eher an die Experten zu wenden, die Ihnen mit Sicherheit wesentlich besser begründen können, warum und mit welchen Aspekten eine Meta-Analyse einbezogen werden sollte. Uns geht es um den methodischen Aspekt: Wenn man so etwas findet, sollte man dezidiert begründen, warum es nicht berücksichtigt worden ist.

Thomas Kaiser: Wir können das gerne fragen, aber Sie haben es ja erwähnt.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Das Fazit von Bowry lautet, dass ein Nettonutzen für eine Patientengruppe mit akutem Koronarsyndrom gesehen und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Kombinationstherapie von Clopidogrel für bis zu zwölf Monate empfohlen wird. Wir haben gerade über Blutungen gesprochen: Das ist natürlich schon ein gewisser Gegenpol zu einigen Schlussfolgerungen, die Sie gezogen haben. Ich weiß nicht, wer recht hat; aber man könnte erwarten, dass sehr genau dargelegt wird, warum diese Analyse nicht berücksichtigt worden ist. Das ist, denke ich, der Punkt von Frau Heinen-Kammerer.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir führen grundsätzlich keine Meta-Analysen von Meta-Analysen durch, sondern eine Meta-Analyse von Originalstudien. Es ist aber durchaus richtig, dass wir in der Diskussion schon einmal auf Meta-Analysen zu sprechen kommen. – Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich halte es auch für sinnvoll, dass wir diese Analysen selber machen. Denn wenn man in die Bowry-Analyse schaut, hat plötzlich die CLARITY-Studie einen signifikanten Effekt bezüglich der Mortalität. Das ist mir auch nach dem Studienbericht ganz neu. In der Analyse finden sich diverse Fehler.

Man kann natürlich auch darüber streiten, ob es wirklich sinnvoll ist, die Sachen zusammenzuwerfen und – wenn man vorab plant, zwischen Kurz- und Langzeitstudien zu unterscheiden – es nur für einen ausgewählten Endpunkt zu machen, bei dem es möglicherweise keine Differenz gibt. Diese Analyse halte ich absolut für nicht valide.

Dessen ungeachtet gehen wir so vor, dass wir die Analysen identifizieren, um danach zu schauen, ob dort andere relevante Studien genannt werden, die wir uns ansehen können. Denn sie sind für unsere spezielle Fragestellung heranzuziehen.

Ich kann nur noch einmal sagen, dass es bei dieser fehlerhaften Auswertung auch richtig ist, dass wir uns die Daten selber anschauen. Mich würde zum Beispiel wundern, wenn Sie auf Basis dieser fehlerhaften Analyse dem Nachweis eines fehlenden Mortalitätsunterschieds zustimmen würden.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Ich weiß nicht, ob das so in Ihrem Bericht steht.

Markus Schwertfeger: Nein.

W. Dieter Paar: Den Grund, den Sie gerade genannt haben, diese Analyse nicht einzubeziehen, finde ich extrem plausibel. Ich weiß aber nicht, ob das so im Bericht steht.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schwertfeger.

Markus Schwertfeger: Die Bowry-Studie wurde im Juni dieses Jahres nach dem Ende Ihrer Literaturrecherche veröffentlicht. Wir würden uns wünschen, dass Sie sie im Endbericht kritisch bewerten.

Moderator Peter T. Sawicki: Diesen Wunsch nehmen wir auf. – Herr Wille.

Hans Wille: Es ist tatsächlich so. Schon vor dem heutigen Termin hatten wir die Bowry-Studie unabhängig von Ihren Stellungnahmen identifiziert. Sie strotzt nur so von weiteren Fehlern, etwa bei der Gesamtzahl der Patienten: Man hat einfach zu den Patienten aus der CLARITY-Studie die Patienten der PCI-CLARITY hinzugerechnet, bei denen es sich um eine Untergruppe handelt.

Vielleicht sollte man auch noch festhalten, dass sie bei ihrer Datensuche nicht so viele Studien gefunden haben wie wir.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schwertfeger.

Markus Schwertfeger: Sie haben in ihre Meta-Analyse aber deutlich mehr Studien einbezogen. Erstaunlicherweise liegen die Schätzer dieser Studien alle auf derselben Seite, egal welchen Endpunkt man nimmt. Von daher hat diese Gesamtschau über wahrscheinlich mehr als 100 000 Patienten doch eine nicht ganz so einfach wegzuwischende Evidenz.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Wenn man das akute Koronarsyndrom betrachtet, hat man dort definitiv drei Studien identifiziert, nämlich die COMMIT-, die CLARITY- und die CURE-Studie, die wir auch aufgenommen haben – und sogar noch zwei mehr. Man hat eine ganz andere Zielrichtung verfolgt: insgesamt kardiovaskuläre Erkrankungen und nicht nur das akute Koronarsyndrom.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schwertfeger.

Markus Schwertfeger: Wenn es darum geht, den Nutzen und das Risiko zu beurteilen, können Sie aus meiner Sicht nicht die Evidenz aus anderen Studien mit dualer Therapie einfach ausblenden und sagen, dass es sich dabei nicht um das akute Koronarsyndrom handelt. Patienten ohne ein akutes Koronarsyndrom bluten gerade bei der Langzeittherapie ganz genauso wie andere Patienten. Von daher müssen sie gerade unter Arzneimittelsicherheitsaspekten aus unserer Sicht zwingend einbezogen werden.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Ich möchte noch auf eine andere Übersicht hinweisen, die bisher nicht diskutiert worden ist. Die Cochrane-Gruppe hat auch eine Übersicht erstellt und sie entsprechend metaanalytisch aufgearbeitet.

Damit komme ich zurück auf einen Punkt von Frau Heinen-Kammerer: Wenn Sie schon einzelne Metaanalysen diskutieren, wäre es hilfreich, wirklich alle zu diskutieren und zu sagen, warum die Cochrane-Analyse nicht geeignet ist. Bemerkenswerterweise ist die CHARISMA-Studie mit der CURE-Studie zusammen und betrachtet gerade den längeren Zeitraum, also über das akute Ereignis hinaus – in dieser Analyse liegt der Cut-off bei 30 Tagen –, um den Nutzen gegen den Schaden abzuwägen, wenn man es so nennen möchte. Von daher wäre es hilfreich, das in der Diskussion zu nennen und festzustellen, warum andere Ergebnisse herauskommen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das streben wir immer an. Aber man kann natürlich nicht alle Meinungen usw. kommentieren.

Aljoscha Neubauer: Im Berichtsplan wird eine Studie genannt, nämlich die Keller-Studie.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie meinen im Vorbericht.

Aljoscha Neubauer: Sie ist aber nicht die einzige. Die Cochrane-Studie ist im Jahr 2007 erschienen und ist bei der Literatursuche daher sicherlich zu erkennen.

Moderator Peter T. Sawicki: Die Cochrane-Studie haben wir selbstverständlich gefunden.

Hans Wille: Sie ist auch erwähnt worden.

Aljoscha Neubauer: Die Frage ist nur, an welcher Stelle sie steht, ob sie also sehr prominent steht oder im Anhang wiedergegeben wird.

deshalb nur schwer verwenden, weil es unterschiedliche Risikofaktoren mit unterschiedlichen Verteilungen gebe.

Unser Argument lautet: Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Risikofaktoren unterschiedlich verteilt sind, war es immerhin eine randomisierte Studie. Daher würden wir erst einmal von einer Gleichverteilung ausgehen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist keine Frage; logisch. Natürlich kommt man über eine Randomisierung zu einer Gleichverteilung. Die Frage von Herrn Kaiser lautete, warum die Randomisierung davor schützt, dass eine Begleitbehandlung in beiden Gruppen bezüglich ihres Effekts anders sein kann. – Herr Schwertfeger.

Markus Schwertfeger: Es ging um den speziellen Fall der Urokinase. Ich habe erläutert, dass es einen Beleg dafür gibt, dass auch Urokinase beim akuten Koronarsyndrom zumindest keinen Schaden verursacht, sondern positive Aspekte, auch wenn sie in Deutschland nicht zugelassen ist. Die Quelle dazu haben wir mit unserer Stellungnahme geliefert.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber das hat nichts mit der Randomisierung zu tun.

Markus Schwertfeger: Richtig.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Wir haben nur geschrieben, dass der Nutzen von Urokinase nicht hinreichend belegt ist. Das Problem der Übertragbarkeit bleibt bestehen; es hat mit Randomisierung nichts zu tun. Vielleicht handelte es sich um ein Missverständnis.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Unabhängig davon, ob ein Nutzen von Urokinase gegeben ist: Wenn kein Nutzen vorläge, hätte Clopidogrel den Unterschied gewissermaßen als hauptsächlich wirksame Komponente gebracht. Das spricht also in keiner Weise ...

Moderator Peter T. Sawicki: Das kann schon etwas anderes sein. Gehen wir einmal weg von Urokinase: Nehmen wir an, man bekommt mit einem bestimmten Präparat eine mangelhafte oder unzureichende Rekanalisierung, dann könnte es durchaus sein, dass ein Medikament oder eine Medikamentenkombination, die die Kanalisierung aufrecht erhält, unter solchen Vorbedingungen einen unterschiedlichen Effekt hat. Wenn man diesen Effekt am Anfang gar nicht erst hat, kann man ihn nicht aufrechterhalten. Das ist doch – unabhängig von Urokinase – zumindest theoretisch vorstellbar. – Herr Sauerland.

Stefan Sauerland: Das ist im Bericht aber genauso ausgeführt: Es kann einen Effekt in die eine wie in die andere Richtung geben. Diese Effektmodifikation ist letztlich unklar.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann gibt es keinen Dissens. Wie die Randomisierung davor schützen soll, habe ich nicht verstanden. – Herr Paar.

W. Dieter Paar: Besprechen wir die anderen Punkte auch noch?

Moderator Peter T. Sawicki: Welche anderen Punkte meinen Sie – zur COMMIT-Studie?

W. Dieter Paar: Richtig. Dabei ging es nicht nur um die Urokinase, sondern auch noch um ein paar andere Diskussionspunkte.

Moderator Peter T. Sawicki: Die Diskussionspunkte, zu denen wir keine Fragen haben, sind in Ihren Stellungnahmen festgehalten. Wenn Sie noch etwas hinzufügen möchten, können Sie das gerne tun. Sie gehen nicht verloren. – Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich konnte die Aussage einfach nicht erklären. Deshalb hatte ich konkret nachgefragt. Die anderen Sachen waren klar und deutlich.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist auch nicht zu verstehen.

Gibt es zur COMMIT-Studie noch weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall.

Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Peter T. Sawicki: Hier können wir ansprechen, was Ihrerseits noch von Bedeutung ist und noch nicht in den schriftlichen Stellungnahmen ausgeführt worden ist. – Herr Frick.

Markus Frick: Ich habe noch einen Punkt, der schon angeklungen ist: die Dauer der Therapie. Darum geht es einmal bei der Diskussion um stationär versus vier Wochen bei STEMI und ganz besonders bei den Zeitreihenanalysen bei der CURE-Studie und damit NSTEMI.

Ich weiß, wir haben zu den Zeitreihenanalysen viel geschrieben, und vielleicht gibt es keine offenen Fragen mehr. Wir haben aber Folgendes noch nicht geschrieben – das ist mir bei der Vorbereitung sehr deutlich geworden: Auf Seite 73 des Vorberichts wird etwas sehr deutlich. Hier geht es um einen Bias, der sprachlich sehr deutlich wird. Dort geht es darum, die Tage 1 bis 90 mit den Tagen 91 und folgende hinsichtlich der Wirksamkeit miteinander zu vergleichen. Dabei stellen Sie fest, es gibt nur in der Frühphase einen sicheren Effekt; er ist in der Spätphase aber nicht sicher. Ich denke, so kann man zusammenfassen, was Sie schreiben. Unter 5.3.1.2.3 heißt es dort:

„(...) die dort dargestellte Kurve für die Differenz der Ereignisse im Sinne des ersten primären Endpunkts der CURE-Studie zwischen den beiden Behandlungsgruppen verlief nur noch sehr flach ansteigend (ca. 3 verhinderte Ereignisse pro 1000 Patienten nach dem 3. bis zum Ende des 12. Monats). Die in der Publikation Yusuf 2003 dargestellte Differenz der Raten lebensbedrohlicher Blutungen unter Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein nahm nach dem 3. Behandlungsmonat über die Zeit geringfügig, aber kontinuierlich zu (ca. 2 zusätzliche Ereignisse pro 1000 Patienten nach dem 3. bis zum Ende des 12. Monats).“

Das heißt, auf der einen Seite haben wir etwas, das jenseits von 90 Tagen den größeren Nutzen zeigt, nämlich die Verhinderung von drei pro 1000 kardiovaskulären Events. Auf der anderen Seite haben wir immer noch einen geringeren Nettonutzen, nämlich nur zwei Blutungen. Der stärkere Effekt wird als sehr flach ansteigend beschrieben, der schwächere als geringfügig, aber kontinuierlich zunehmend.

Ich finde, das ist keine sprachlich sehr neutrale Darstellung dieses Effekts, zumal deutlich wird, dass es einen Nettonutzen jenseits des Tags 90 gibt. Was hier sprachlich zum Ausdruck kommt, kann man auch methodisch in Bezug auf die Analysen diskutieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut, das nehmen wir auf. – Herr Wille.

Hans Wille: Ich möchte darauf hinweisen, dass Sie gerade eine qualitative Beurteilung einer Abbildung vorgelesen haben. Das war für uns im Grunde nur der Anlass dafür, weitere Daten zu diesem Nutzen der verhinderten Ereignisse und dem Schaden durch Blutungskomplikationen nachzufordern, die wir auch bekommen haben, um es näher betrachten zu können. Das haben wir auch getan; Sie kennen die Zahlenreihen. Ob es in Ihren Augen nun sprachlich geschickt formuliert ist oder nicht, ist gar nicht der Punkt.

Sie haben es auch für den STEMI angemahnt. Haben Sie denn zum Vergleich der dualen Plättchenhemmung zur Monotherapie Daten, die über diese Krankenhausdauer hinausgehen?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Ich würde zu diesem Thema gerne auf unsere Kliniker verweisen; auf das andere Thema würde ich gleich gerne zurückkommen. Beim STEMI lautet die Frage: Sind es Daten über vier Wochen oder Daten während eines stationären Aufenthalts? Was ist die Interpretation?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Wir wissen nur, dass während der Dauer des Krankenhausaufenthalts unterschiedlich behandelt worden ist. Was danach passiert ist, wissen wir nicht. Soweit ich weiß, wird sogar im Studienbericht angedeutet, dass in der CLARITY-Studie danach für beide eine duale Plättchenhemmung durchgeführt worden ist. Diese Ergebnisse helfen uns natürlich nicht weiter. Differenziell wurde offenbar nur während des stationären Aufenthalts behandelt. Er lag bei der CLARITY-Studie bei maximal acht Tagen und bei der COMMIT-Studie bei maximal 28 Tagen. Nur danach können wir den Nutzenunterschied beurteilen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Eines der Probleme liegt darin, dass unterschiedliche Zeitdauern vorliegen, sodass man sich letztlich schwertut zu sagen: nur Krankenhausaufenthalt. – Denn die Frage ist: Wie lange ist „nur Krankenhausaufenthalt“? In den Studien werden unterschiedliche Zeitdauern genannt; in Deutschland bedeutet „nur Krankenhausaufenthalt“ wieder etwas anderes, was sich mit der Zeit auch verschiebt. Von daher ist es gefährlich, von „nur Krankenhausaufenthalt“ zu sprechen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar, bitte.

W. Dieter Paar: Der Krankenhausaufenthalt kann auch durch ganz andere Sachen verlängert werden; darauf haben wir auch hingewiesen.

Wir haben eben schon darüber gesprochen, dass wir keine Daten aus randomisierten und kontrollierten Studien haben. Das stellen Sie wie alle anderen fest; das wissen wir. Es gibt Registerdaten. Prof. Zeymer hat mich gebeten, das heute anzusprechen; wir sind jetzt an dem Punkt. Er wäre gerne heute dabei gewesen und hätte Ihnen die Registerdaten zum Thema aus Ludwigshafen erläutert. Aber es gab keine Nachfrage dazu, wie ich dem Brief an Herrn Zeymer entnehme. Das ist eine Datenquelle, bei der sich eine Betrachtung unter dieser Fragestellung lohnen würde.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Wir haben uns die Daten aus dem ACOS-Register sehr wohl angesehen, das er zitiert. Patienten mit einem NSTEMI, die nicht interventionell behandelt werden, profitieren nicht von der dualen Plättchenhemmung. Das steht im Gegensatz zu dem, was wir zum Beispiel in der CURE-Studie gefunden haben. Welche Evidenz würden Sie denn höher schätzen: die der Registerdaten oder die aus der randomisierten Studie?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Ich bin nicht Prof. Zeymer. Er wäre gerne heute hier gewesen. Ich kann nur folgenden Satz zitieren:

„Trotz aller Limitationen von Registerdaten sind diese gut geeignet, den Wert bestimmter Therapieformen im klinischen Alltag zu untersuchen und sollten daher nicht aus Berichten über den Nutzen von der Kombinationstherapie ASS und Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom ausgeschlossen werden.“

Er hätte das gerne erläutert; mehr kann ich dazu nicht sagen. Ich weiß nicht, warum er nicht hier ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Nur um es festzuhalten: Was sich an Nutzenbewertungen in randomisierten Studien wie der CURE-Studie positiv findet, bildet sich in den Registerdaten nicht ab.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Im Anschreiben an Herrn Zeymer schreiben Sie: „Aus Ihrer Stellungnahme ist für uns kein Punkt weiter klärungsbedürftig.“ – Nach der Diskussion der letzten zwei Minuten ist das aus meiner Sicht zu hinterfragen. Denn Sie haben mich gerade gefragt, was ich zu diesen Daten sage.

Er hat mich auch gebeten, den Präsidenten der DGK, Herrn Heusch, zu zitieren. Er hatte Ihnen im Mai schon geschrieben:

„Der Ausschluss von Experten bei dieser Informationsbeschaffung ist unglücklich, während die Industrie eingeladen wird.“

Das sieht man auch heute wieder. Ich versteh es einfach nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Die Register haben Sie angesprochen, weil Sie gerne den Punkt von Herrn Zeymer bringen wollten. Ich denke, es ist statthaft, wenn wir nachfragen, was Sie konkret damit meinen. Wir haben zu den Daten von Herrn Zeymer schlicht keine Nachfragen. Aus unserer Sicht führen die konträren Ergebnisse nur zu einer bestimmten Interpretation.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hatte jetzt, wie auch sonst immer, die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. Es ist ihr freigestellt. Sie hat wiederum nicht Stellung genommen. Ich würde an den Autor dieses Briefes einfach noch einmal schreiben: Bitte beschweren Sie sich doch nicht in einem Brief, dass Sie nicht beteiligt sind, sondern nehmen Sie doch teil. Schicken Sie doch die Daten. Dann schauen wir sie uns an. – Das muss nur gemacht werden.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Herr Kaiser, das habe ich völlig angenommen. Es ändert aber nicht den Punkt in Bezug auf Herr Kollegen Zeymer. Ich glaube, er hätte Ihnen das gerne heute erläutert.

Thomas Kaiser: Da sind wir anderer Ansicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist den Kollegen natürlich freigestellt, Stellung zu nehmen.

W. Dieter Paar: Das hat Prof. Zeymer ja gemacht.

Thomas Kaiser: Diese Stellungnahme wird abgebildet, besprochen und gewürdigt.

Moderator Peter T. Sawicki: Gibt es weitere Punkte? – Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Ich möchte zwei Dinge ansprechen. Auf den Seiten 109 / 110 im Vorbericht, Punkt 5.3.2.1.9 „Kombinierter Endpunkt ‚Tod, Re-Infarkt oder Insult‘“ verwundert mich, dass in diesem Bereich überall Graphen zur grafischen Darstellung gewählt werden, für diesen einen Punkt aber nicht. Dafür wird ausgiebig erklärt, wieso nicht. Bei einer Publikation würde auffallen, wieso es zu einem Punkt auf einmal keinen Graphen gibt. Das ist ein durchaus nicht irrelevanter Endpunkt.

Thomas Kaiser: Sie meinen Tabellen.

Aljoscha Neubauer: Tabellen oder Graphen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das nehmen wir auf.

Aljoscha Neubauer: Mein zweiter Punkt ist folgender: Vielleicht ist es sinnvoll, sich im Rahmen der STEMI-Diskussion Gedanken über die Pathophysiologie zu machen. Wir wissen, dass das letztlich kein Beweis ist.

Dabei muss man sich schon überlegen, dass wir uns wohl einig sind, dass STEMI und NSTEMI in der Akutphase unterschiedliche Ereignisse sind. Wenn es über längere Zeiträume geht, wenn praktisch das Akutereignis abgeschlossen ist, besteht der Unterschied darin, dass das Management verschieden ist. Es wird nicht dadurch begründet, dass es eine massiv andere Pathophysiologie gibt, sondern dass es unterschiedliche Ausmaße hat, unterschiedlich gemanaged wird, der Herzmuskel unterschiedlich zugrunde geht und das EKG als Surrogatparameter unterschiedlich ist. Diese Argumentation wird von den Fachvertretern vertreten; insofern ist es schade, dass kein Kliniker anwesend ist, um das zu unterstützen oder zu erläutern.

Die Frage lautet: In der chronischeren Phase, wenn es um eine längere Therapiedauer geht, liegt als Grunderkrankung eine Atherothrombose vor. Das steht auch in Ihrem Vorbericht. Wenn es um die längere Phase geht, ist eigentlich nicht logisch erklärbar, wieso das unterschiedlich sein sollte.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke. – Herr Frick.

Markus Frick: Ich möchte auf die Aussage von Herrn Wille zurückkommen, es sei nicht so wichtig, wie das sprachlich ausgedrückt wird, sondern es gehe um die Analyse. – Es ging nicht um die Analyse, sondern um die Interpretation der Analyse. Wenn jenseits von 90 Tagen drei Events pro 1000 Einheiten weniger auftreten, dafür aber zwei Blutungen mehr pro 1000 Einheiten, hätte die interpretationsfreie Darstellung so ausgesehen, dass immerhin auch jenseits des Tags 90 noch numerisch ein Nettonutzen feststellbar ist, und nicht das, was ich hier lese.

Ich lese das ansonsten im Artikel nicht durchgängig – ganz im Gegenteil: Ich glaube, wir sind uns einig, dass Sie gerade nicht versuchen, diese Zeitreihen zu zerschneiden, was biometrisch höchst suspekt und eigentlich unmöglich ist. Ich kann mich einfach nur anschließen. So heißt es auf Seite 74:

„Aufgrund ihres deskriptiven Charakters können die Analysen allerdings nicht als Beleg für die zeitliche Verteilung der Ereignisse angesehen werden.“

Diese Aussage findet sich auch im Fazit. Nur davor und danach versucht man es aber doch ein bisschen. Das finde ich bemerkenswert. Beispielhaft möchte ich eine Aussage benennen, die

ein bisschen in die Richtung geht: Dann gibt ja doch keinen Nettonutzen mehr jenseits von irgendwann ...

Auf Seite 129 findet sich eine Aussage, die wortgleich im Fazit wiederholt wird, die ich zumindest missverständlich, wenn nicht sogar unverständlich finde. Sie suggeriert, dass der Nettonutzen jenseits einer Zeit nicht mehr gegeben ist. Dort heißt es:

„In der Spätphase traten hingegen (rein numerisch betrachtet) mehr kardiovaskuläre Ereignisse als Blutungskomplikationen auf.“

Es geht um verhinderte Ereignisse; dazu wird hier nicht Stellung genommen, sondern nur im weiteren Kontext. Die Frage ist nicht, wie viele Ereignisse auftreten, sondern wie viele verhindert werden.

In diesem Zusammenhang möchte ich explizit auf die Auswertung von Yusuf aus dem Jahr 2003 hinweisen, die sich mit genau dieser Frage bei diesem Kollektiv – zugegebenermaßen post-hoc – offenbar auf Basis von Patientendaten befasst hat, wenn ich die Analysen betrachte. Ich sehe auf Seite 970, Abbildung 3, über zwölf Monate die verhinderten kardiovaskulären Effekte aufgeplottet, um die genau es geht, wenn man einen Nettonutzen bestimmen will gegenüber den lebensbedrohlichen Blutungen.

Diese Kurven laufen parallel, aber weit auseinander, zugunsten eines Nettonutzens versus eines Nettoschadens. Genau diese Daten sind hier ausgewertet. Von daher finde ich das problematisch, zumal diese Interpretation doch nicht unbedingt durch die referierten Daten gedeckt wurde.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick, was verstehen Sie unter „Nettonutzen“?

Markus Frick: Wenn ich die Definition des IQWiG sinngemäß zugrunde lege, bedeutet Nettonutzen ...

Moderator Peter T. Sawicki: Welche Definition?

Markus Frick: Die Definition im Methodenpapier. Es geht darum, dass Sie den Nutzen einem akzeptablen Komparator gegenüberstellen und den Schadenaspekt dann abziehen. Was dann übrig bleibt, ist der Nettonutzen oder -schaden. Ich bestehe nicht auf das Wort. Es geht immer um die Nutzen-Schaden-Abwägung.

Nach dieser Abwägung werden die verhinderten kardiovaskulären Ereignisse als Nutzen und als Schaden – weil konstatiert wird, dass es keine anderen Schadenselemente gibt, die Blutungen – gesehen. Hier sind die lebensbedrohlichen Blutungen den verhinderten kardiovaskulären Ereignissen gegenübergestellt, was ich für fair halte.

Dabei möchte ich darauf hinweisen, dass die tatsächlich tödlichen Blutungen in der Kombinationstherapie mit elf versus 15 numerisch sogar geringer sind. Hier sind die lebensbedrohlichen gegenüber den kardiovaskulären ... Das sind nebenbei gesagt alles harte kombinierte Endpunkte – da sind wir uns, glaube ich, einig: Schlaganfälle, Herzinfarkte und tödliche Effekte.

Sie liegen auseinander und nähern sich auch nicht an. Über zwölf Monate hinweg ist der Nutzen immer größer als der Schaden. Im Fazit zieht sich genau diese Frage durch, dass das eventuell nicht über die ganze Behandlungszeit so ist. Es gab auch eine Diskussion beim NICE, das auch zum Ergebnis gekommen ist, es sind die zwölf Monate.

Ich sehe, dass Sie so argumentieren, dass man es eigentlich nicht trennen kann. An diesem Punkt bin ich absolut bei Ihnen. Aber dann finde ich Formulierungen, die nahelegen, es so zu interpretieren, dass es doch versucht wird. Eine Klarstellung wäre in unser aller Sinne, denke ich.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Skipka.

Guido Skipka: Als ich die Stellungnahmen gelesen habe, war ich ein bisschen erschrocken darüber, was wir angeblich alles geschrieben haben sollen. Daraufhin habe ich mir das noch einmal angesehen und bin auch über einzelne Formulierungen gestolpert. Wir werden – das haben wir schon im Vorfeld besprochen – die Formulierungen noch einmal durchgehen und gegebenenfalls unmissverständlicher formulieren.

Sie erkennen dankenswerterweise an, dass wir mit Formulierungen wie „deskriptiver Charakter“ usw. schon einschränken. Auf der anderen Seite versuchen wir natürlich doch irgendetwas. Wir werden sehen, ob man es noch klarer formulieren kann.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Ich möchte etwas zu dem klarstellen, was Yusuf in seiner Analyse mit den beiden parallelen Kurven gemacht hat. Es ist einfach so, dass die Differenz der verhinderten Ereignisse zu den erzeugten Blutungen ab etwa drei Monaten konstant bleibt. Das ist für uns mit ein Ausgangspunkt dafür gewesen, diese Daten – ich habe es vorhin schon erläutert – nachzufordern und genauer zu analysieren – nicht mehr. Sie stehen überhaupt nicht im Gegensatz zu dem, was Yusuf publiziert hat. Es widerspricht dem überhaupt nicht.

Immerhin werden diese deskriptiven Darstellungen in der Fachinformation zu beiden Präparaten, die auf dem Markt sind, genauso aufgeführt. Ich frage mich ein wenig, welche haftungsrechtlichen Bedeutungen das eigentlich für den behandelnden Arzt hat, wenn er über die drei Monate hinaus behandelt und dann Blutungen auftreten. Es ist immerhin gewarnt worden, dass kein – in Anführungsstrichen – „Zusatznutzen“ zu erwarten ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Dann möchte ich die Gegenfrage stellen: Welche Konsequenzen hat es für ihn, wenn er nicht über die drei Monate hinaus behandelt, bei einer IIaC-Empfehlung nach STEMI kein Clopidogrel mehr gibt und es nach vier Monaten zu einem Re-Infarkt kommt? Das ist die gleiche Frage.

Hans Wille: Ich will es auch gar nicht weiter vertiefen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Frick.

Markus Frick: Ich wollte meine Begeisterung zum Ausdruck bringen, dass ich das sehr gut finde und unser Dissens offenbar nicht die Fakten und nicht einmal die Interpretation, sondern nur die sprachliche Darstellung der Interpretation betrifft. Ich habe es vielleicht einfach nur falsch verstanden. Das wäre vielleicht eine Aufgreifevidenz dafür, dass man es so formuliert, dass ich es richtig verstehe – und andere vielleicht auch.

Moderator Peter T. Sawicki: Wenn die Leute etwas falsch verstehen, ist es immer ein Hinweis darauf, dass man es besser ausdrücken sollte. – Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Ich stimme völlig zu. Man muss sich letztlich auch darüber im Klaren sein, dass es bei längeren Zeitdauern um Nutzen-Schaden-Abwägungen geht. Wenn man die Begründung des NICE noch einmal genauer liest, das sich auch überlegt hat, dass man aus den statistischen Daten eigentlich keine klare Zeitdauer geben kann, findet man dort den Hinweis, es könnte auch einen Reboundeffekt geben. Es ist unklar, wie hoch die absoluten Risiken sind.

Das heißt, wir tun uns sehr schwer zu sagen: auch nach drei Monaten – unabhängig von der reinen numerischen Betrachtung des Verhältnisses des Nutzens zum Schaden. Denn statistisch ist es nicht möglich; da sind wir uns einig. Es bleibt also eine große Unsicherheit in diesem Bereich bestehen. Das muss sprachlich entsprechend zum Ausdruck kommen.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich denke, das haben wir gemacht. In der Diskussion haben wir auch das mögliche Reboundphänomen thematisiert und darauf hingewiesen, dass man es bei dieser Entscheidung nicht außer Acht lassen darf. Das ist schlicht nicht untersucht; wir wissen es nicht. Aus diesem Grund lautet unsere Aussage: Im Grunde genommen wäre es gut, eine solche Studie durchzuführen. Es gibt sie nicht. Deswegen können wir über die optimale Zeitdauer nichts sagen. Wir stellen das Ergebnis an sich durch das Slicing trotzdem nicht infrage.

Nichtsdestotrotz ist es kein internationaler wissenschaftlicher Konsens, das über die zwölf Monate zu machen. Nehmen Sie andere Leitlinien wie die vom SIGN. Dort sagt man genau: drei Monate. Es hängt davon ab, wie man das interpretiert. Es gibt eben verschiedene

Herangehensweisen. Das ist aus klinischer Sicht eine Schwierigkeit bei der Interpretation dieser Daten.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Paar.

W. Dieter Paar: Das stimmt; aber jetzt kommen wir zu einem Thema, auf das wir nicht näher einzugehen brauchen: Es hängt auch mit dem Stenting zusammen, was im Bericht nicht besprochen worden ist und die Sache nochmals verkompliziert.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Wir warten auf die Zulassungserweiterung.

Moderator Peter T. Sawicki: Sind alle Aspekte genügend angesprochen worden? – Das scheint der Fall zu sein.

Ich bedanke mich bei Ihnen für Ihre Stellungnahmen und die engagierte Diskussion und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA.....	A 2
A 1.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	A 19
A 1.3 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	A 26
A 1.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	A 47
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 52
A 2.1 Bramlage, Peter, Dr.	A 52
A 2.2 Zeymer, Uwe, Prof. Dr.....	A 58

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

Autoren:

Krekler, Michael, Dr,

Neubauer, Aljoscha, Dr.

Winterhalter, Bernd, Dr.

Adresse:

Dr. Michael Krekler

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

Arnulfstraße 29

80636 München

Auftragsnummer:	A04-01B
Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom	

Empfangsdatum

Stellungnahme Vorbericht A04-01B Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom veröffentlicht am 23.09.2008

Nach Begutachtung des Vorberichts und unter Berücksichtigung der im Vorfeld vorangegangenen Diskussionen zum Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.09.2005, Amendment 1 vom 30.06.2006 und Amendment 2 vom 21.06.2007) dürfen wir folgendes ausführen:

Der Vorbericht bewertet ausschließlich den Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) in den zugelassenen Indikationen des Akuten Koronarsyndroms (AKS) mit und ohne ST-Streckenhebung. Nicht bewertet wurde hingegen der Nutzen von Clopidogrel in der Kombination mit ASS für Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung durch eine perkutane Koronarintervention (PCI) revaskularisiert wurden. Insbesondere die heute beim AKS mit ST-Streckenhebung (STEMI) überlegene Therapie der primären PCI (1, 2) ist nicht beurteilt worden. Ebenfalls nicht bewertet wurde der Nutzen von Clopidogrel für die im Rahmen des AKS implantierten Medikamenten freisetzenden Stents (Drug-eluting Stents, DES), da diese in den herangezogenen Studien nicht zum Einsatz gekommen waren. Der IQWiG-Vorbericht bildet damit nur einen Ausschnitt der therapeutischen Anwendung der Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS ab.

Wir begrüßen ausdrücklich, dass das IQWiG in seinem Fazit dem Einsatz von Clopidogrel in der Indikation Akutes Koronarsyndrom (AKS) einen Zusatznutzen bescheinigt. Damit bestätigt es die Entscheidung der internationalen Zulassungsbehörden, die Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) auf der Basis von randomisierten, kontrollierten Studien eine Zulassung in dieser Indikation erteilt haben.

Jedoch gibt der Vorbericht des IQWiG in einigen Punkten erneut Anlass zu substantieller Kritik aus fachspezifischer sowie wissenschaftlich-methodischer und zulassungsrechtlicher Sicht. Insbesondere:

1. Entgegen dem Berichtsplan wird die Therapiedauer nach AKS ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-AKS) und AKS mit ST-Streckenhebung (STEMI) uneinheitlich bewertet. Es besteht hingegen allgemeiner wissenschaftlicher Konsens über den Nutzen der Clopidogreltherapie für 12 Monate nach dem Akutereignis, der sich auch in der einheitlichen Empfehlung der Fachgesellschaften widerspiegelt (1, 2). Eine Ungleichbehandlung führt insbesondere zu potentieller Patientengefährdung von besonders schwer erkrankten Patienten. Ferner steht die Nutzenbewertung von Clopidogrel nur für die Dauer der stationären Behandlung nach STEMI im Gegensatz zu der europäischen Zulassung, die sich explizit für eine mindesten vierwöchige Behandlungsdauer ausgesprochen hat, mit dem Hinweis darauf, dass der Nutzen der Kombination über 4 Wochen hinaus nicht untersucht wurde. (3)
2. Methodische Subgruppenanalysen, separate Betrachtung von Einzelkomponenten eines kombinierten primären Endpunktes sowie die separate Analyse unterschiedlicher Zeitpunkte im Studienverlauf der CURE-Studie sind wissenschaftlich nicht zulässig. Auf der Basis von

CURE sind 12 Monate Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel plus ASS bei allen Patienten mit NSTEMI-AKS indiziert, was sich auch in den aktuellen Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften widerspiegelt (1).

Auf Wunsch des IQWiG gliedern wir unsere Stellungnahme im Folgenden in die vorgegebenen vier Punkte:

1. **Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien,**
2. **Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien,**
3. **Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,**
4. **Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.**

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien.

1.1. CURE-Studie:

Methodisch zweifelhafte Analysen von Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts

Die Beurteilung des Nutzens von Clopidogrel + ASS bei NSTEMI (NSTEMI-AKS) basiert ausschließlich auf der CURE-Studie. Im Fazit des Berichts (S. 149) bestätigt das IQWiG zwar den Nutzen der Kombinationsbehandlung in dieser Indikation über einen Behandlungszeitraum von im Mittel 9 Monaten, bezieht sich aber dabei auf die Reduktion der Myokardinfarktrate. Explizit heißt es: „*Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Gesamtsterblichkeit reduziert.*“ Die präspezifizierten co-primären Endpunkte der Studie (1. primärer Endpunkt: erstes Auftreten einer Komponente der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; 2. primärer Endpunkt wie in PE 1. zuzüglich refraktäre Ischämie) werden ignoriert und separat als Einzelkomponenten betrachtet. Dies ist aus methodischer Sicht nicht statthaft. Die Studie war trotz ihrer Größe mit 12.562 Patienten nicht darauf ausgelegt, Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Inzidenz der einzelnen Endpunkte allein nachzuweisen. Dennoch waren die Richtung und die Effektstärke der relativen Risikoreduktion für jeden der einzelnen Endpunkte konsistent mit derjenigen für den kombinierten Endpunkt. Die Konfidenzintervalle der relativen Risikoreduktionen überlappen deutlich, was die Annahme einer vergleichbaren (und lediglich hinsichtlich der Reduktion der Re-Infarktrate am stärksten ausgeprägten) Risikoreduktion unterstützt.

Zu betonen ist auch, dass die im kombinierten Endpunkt zusammengefassten Ereignisse auf derselben Erkrankung „generalisierte Atherothrombose“ basieren (gemeinsame Biologie bzw. Pathophysiologie), und für den Patienten von ähnlicher Bedeutung sind (4). Alle diese Argumente sprechen für die Betrachtung der kombinierten Endpunkte anstelle der isolierten Betrachtung der einzelnen Endpunkte (5).

Methodisch nicht gerechtfertigte Schlussfolgerungen aus Subgruppenanalysen

Erneut werden im vorliegenden Vorbericht diverse Subgruppen post-hoc analysiert. Die Subgruppenanalysen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Raucherstatus waren zwar vorab spezifiziert und im Vorbericht (S. 77f) und dem Studienbericht (S. 85f) finden sich übereinstimmende Patientenzahlen, Ereignisraten, und p-Werte aus Interaktionstests. Die CURE-Studie war aber trotz ihrer Größe nicht primär auf konfirmatorische Subgruppenanalysen ausgelegt und hat damit auch nicht die statistische Power für solche Untersuchungen, die damit letztlich nur hypothesengenerierenden Charakter haben.

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb zum Vorbericht A04-01B Clopidogrel plus ASS bei Akutem Koronarsyndrom vom 21.10.2008

Es ist außerdem zu beachten, dass aus dem Fehlen eines statistischen Unterschieds hinsichtlich eines Bestandteils eines kombinierten Endpunkts (oder auch in einer Subgruppe) nicht auf die Abwesenheit dieses Unterschieds geschlossen werden darf. Der Fehler zweiter Art (beta-Fehler: die Nullhypothese wird akzeptiert, obwohl die Alternativhypothese richtig ist) könnte die überlegene Wirksamkeit der Kombinationstherapie verbergen.

Insgesamt ist es nicht zu verstehen, dass explorative Auswertungen konfirmatorisch ausgelegt werden. Das Herausstellen eines positiven Effekts von Clopidogrel + ASS in der Indikation NSTEMI „insbesondere bei Rauchern“ und umgekehrt die Schlussfolgerung, es sei nicht belegt, dass die Kombination das Risiko bei Nichtrauchern reduziere, ist vor diesem Hintergrund irreführend und wissenschaftlich nicht valide. Hinsichtlich des STEMI finden sich entsprechende Analysen und Aussagen nicht. Die Gefahr, dass hier biometrische Fehler zu irreführenden Subgruppen-„ergebnissen“ führen ist sehr hoch und wird durch die vom IQWiG festgelegte Signifikanzgrenze auf eine 10- bis 20-prozentige Irrtumswahrscheinlichkeit pro Analyse (anstatt der in der wissenschaftlichen Konvention verankerten 5 % Fehlerwahrscheinlichkeit) nochmals erhöht.

Fazit zur der Nutzenbewertung der Therapiedauer

Der Beleg für den Nutzen der Kombination aus Clopidogrel und ASS gegenüber ASS allein bei NSTEMI-AKS wird nur über 9 Monate zugestanden, obwohl die Studie 12 Monate dauerte.

Aus der Analyse, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung zurückzuführen ist, lässt sich nicht ableiten, dass ein Zusatznutzen für die Kombinationstherapie nur für den minimalen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten sinnvoll ist.

Die Betrachtung unterschiedlicher Zeiträume (0-30 Tage, 30-90 Tage, 90 Tage-Studienende) war in der CURE-Studie nicht vorgesehen. Darüber hinaus fehlen in der Diskussion dieses Themas relevante Aspekte:

- (i) In der initialen Akutphase des AKS finden sich generell höhere Ereignisraten. Mit der zunehmenden klinischen Stabilisierung der betroffenen Patienten nimmt das kardiovaskuläre Risiko für Ereignisse ab, bleibt aber zumindest im ersten Jahr nach dem Infarkt bestehen. Dies ist sowohl in einer Vielzahl von klinischen Studien, aber auch in Registerdaten aus ACOS (6-8), GRACE (9), oder dem französischen OPERA-Register (10) dokumentiert. Durch die retrospektive separate Analyse einzelner Zeitabschnitte wird dieser Aspekt nicht berücksichtigt.
- (ii) Bei der Interpretation von Kaplan-Meier-Kurven ist zu beachten, dass hier nur Erstereignisse dargestellt werden, keine Rezidive. Dies kann zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts insgesamt beziehungsweise des unterschiedlichen Effekts in den Gruppen führen. Durch den vom IQWiG bestätigten Nutzen, dass die Kombination Clopidogrel plus ASS ischämische Ereignisse effizienter verhindert als ASS, ergibt sich dass sich bei einer time-to-event-Analyse über den Verlauf der Studie mehr Patienten mit einem höheren Risikoprofil in der (effizienteren) Gruppe mit Kombinationstherapie befinden als in der (weniger wirksamen) ASS-Gruppe.
- (iii) Die Analysen zeigen, dass über den gesamten Zeitverlauf ein Nettonutzen für die Kombination von Clopidogrel plus ASS vorliegt (Tabelle S. 75).

Die post-hoc Analyse der einzelnen Zeitabschnitte ist daher lediglich hypothesengenerierend und kann nur durch eine Studie beantwortet werden, in der nach dem Ende einer Phase die Patienten in der Gruppe mit Kombinationstherapie erneut randomisiert werden in einen Clopidogrel+ASS-Arm und einen ASS+Plazebo-Arm. Da diese Studien nicht vorliegen, kann der Nutzen der Kombination von Clopidogrel plus ASS nur einheitlich für den gesamten Studienverlauf von 12 Monaten gewertet werden.

Zusammenfassend fordern wir daher die einheitliche Nutzenbewertung der Kombination mit Clopidogrel plus ASS beim NSTEMI-AKS über den gesamten Studienverlauf von 12 Monaten ohne Differenzierung einzelner Subgruppen.

Einfluss der ASS-Dosierung in der Bewertung des Blutungsrisikos der CURE-Studie

Der Einfluss der ASS-Dosis auf die Rate schwerwiegender Blutungen wird in der IQWiG-Bewertung des Blutungsrisikos in der CURE-Studie bei der Analyse des „Schadens“ (Blutungsrisiken) nicht ausreichend berücksichtigt. Das IQWiG findet in der eigenen Analyse Hinweise dafür, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird. Auch die retrospektive Auswertung von Peters et al. (11) findet eine Zunahme der Häufigkeit insbesondere von schwerwiegenden Blutungen in Abhängigkeit von der ASS-Dosierung: Patienten, die Clopidogrel + ASS in einer Dosierung von bis zu 100 mg einnahmen, hatten ein geringeres Blutungsrisiko als Patienten, die mit ASS in einer Dosierung von über 200 mg (ohne zusätzliches Clopidogrel) behandelt wurden (11).

Da die von der Fachinformation (3) sowie den deutschen (12) und europäischen Leitlinien (1) empfohlene ASS-Dosierung bei der Kombination mit Clopidogrel bei höchstens 100 mg ASS liegt, ist das Blutungsrisiko aus der CURE-Studie in der IQWiG-Bewertung bezogen auf die deutsche Versorgungsrealität eher überschätzt.

1.2. COMMIT-Studie:

Nicht-Anerkennung des Primären Endpunktes Gesamtmortalität

In COMMIT war Gesamtmortalität einer der beiden präspezifizierten Endpunkte. Die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamtmortalität in COMMIT werden allerdings nicht akzeptiert unter dem Verweis, dass unklar ist, ob in der hiesigen Behandlungssituation durch die Kombinationstherapie die Gesamtsterblichkeit beeinflusst wird. Allerdings wird immerhin zugestanden, dass der Behandlungseffekt durch die fehlende Clopidogrel-Aufsättigungsdosis und das 24-Stunden-Intervall nach Symptombeginn (in Deutschland wird in den Leitlinien 12 Stunden empfohlen) unterschätzt wird.

Zweifel an der Übertragbarkeit von COMMIT auf die hiesige Behandlungssituation

Wiederholt werden im Vorbericht die Ergebnisse der COMMIT Studie mit dem Verweis auf potentielle Schwächen für die Übertragbarkeit auf die „hiesige Behandlungssituation“ abgewertet. Die Spekulationen zur Nicht-Übertragbarkeit entbehren aber jeglicher Grundlage und könnten in gleicher Weise, wenn auch im Detail anders begründet, für alle anderen RCTs gelten. Ein Querverweis auf den jetzt vorliegenden Vorbericht zur Hypertonie (IQWiG Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“) erscheint hier angebracht.

1. Die JMIC-B Studie wird hier eingeschlossen, obwohl alle Patienten dieser Studie japanischer Abstammung sind (13).
2. Die ALLHAT Studie wird eingeschlossen, obwohl der Behandlungspfad in der Studie deutlich von der „hiesigen Behandlungssituation“ abweicht (14)
3. Die AASK Studie berücksichtigt, obwohl sie ausschließlich Patienten schwarzer Hautfarbe einschloss (15).

In dem ersten Clopidogrel-Bericht (Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen; Auftrag A04-01A; Bericht vom 30.06.2006) stellten ferner zwei Berichte aus China die Grundlage für die Bewertung der Sicherheit von Clopidogrel („Therapieziel: Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen“): Chan (2006) (16) und Ng (2004) (17). In diesem ersten Bericht zu Clopidogrel wurden die zugrunde liegenden Populationen (Ethnizität) an keiner Stelle diskutiert.

Der theoretische Einfluß der chinesischen Population hinsichtlich Clopidogrel richtet sich laut IQWiG auf genetisch determinierte Unterschiede im p450 Isoenzym 2C19. Dieser mögliche Einfluss wird aber vom IQWiG selbst im Vorbericht relativiert (S. 147): Da das p450 Isoenzym 2C19 „nur eine sehr

untergeordnete Rolle bei der Aktivierung von Clopidogrel spielt, ist nicht davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Asiaten anders zu beurteilen ist als bei Kaukasiern. Im ungünstigsten Fall wäre rein theoretisch in der COMMIT-Studie eine geringfügige Effektunterschätzung für Clopidogrel hinsichtlich des Nutzens, aber auch des Schadens, möglich.“

Die Übertragbarkeit der COMMIT-Studie auf die hiesige Behandlungssituation wird ferner unter Hinweis auf die den Leitlinien entsprechende Lyse innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn angezweifelt. Versorgungsdaten aus zwei großen deutschen Registern zur Versorgung von ACS-Patienten, dem Registry of Secondary Prevention after Acute Myocardial Infarction (SAMI, 18) und dem Acute Coronary Syndromes (ACOS) Register (6-8) belegen hingegen, dass auch in Deutschland ein Großteil der Patienten in der Akutversorgung nicht leitliniengerecht betreut wird. Im SAMI-Register (18) zeigte sich, daß

- nur 82,2% der Patienten mit AKS überhaupt innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn in die Klinik aufgenommen wurden;
- von den Patienten mit STEMI 37,1% eine Thrombolyse erhielten. Davon waren 6,0% prästationär. Im Krankenhaus wurden 17% der Lysen nach der ersten Stunde nach Aufnahme ins Krankenhaus durchgeführt;
- insgesamt nur 76,6% der Patienten mit STEMI in den ersten 24 Stunden einer Akut-Therapie bestehend aus Lyse oder PCI unterzogen werden. D.h. umgekehrt, dass fast ein Viertel der Patienten mit STEMI überhaupt nicht revaskularisiert wurde. Diese Zahl wird durch Daten aus dem ACOS-Register bestätigt (6-8).

Ferner wird vom IQWiG angemerkt, dass Urokinase in Deutschland für die Thrombolyse nicht zugelassen sei, in COMMIT aber überwiegend Verwendung fand. Für die Argumentation gegen Urokinase wird eine 1994 publizierte Meta-Analyse verwiesen [FTTCG (19)], die zudem nur eine Studie zu Urokinase aus dem Jahr 1991 (Studienzeitraum 1986-88) als Evidenz heranzieht. Diese offene Studie mit 2201 Patienten (USIM (20)) untersuchte den Einsatz von Urokinase beim akuten Myokardinfarkt. Im Abstract zu dieser Publikation heißt es: „At 16 days, overall hospital mortality was 8% in the urokinase and 8.3% in the heparin group ($p = \text{not significant}$). Among patients with anterior infarction, mortality was 10.3% in the urokinase and 13.9% in the heparin group ($p = 0.09$; relative risk = 0.73). The incidence of major bleeding (urokinase 0.44%, heparin 0.37%) as well as the overall incidence of stroke (urokinase 0.35%, heparin 0.20%) was similar in the 2 groups. The rates of major in-hospital cardiac complications (reinfarction, postinfarction angina) were also similar.“ Nur ein Teil dieser Befunde wird aber vom IQWiG berichtet und somit verzerrt dargestellt. Auch wenn die Datenlage zur Urokinase im Vergleich zu anderen Thrombolytika begrenzt ist, kann von einem fehlenden Effekt nicht die Rede sein. Auf S. 147 heißt es abschließend nach einer Diskussion einer potentiellen Effektmodifikation: „Letztlich bleibt unklar, ob, und wenn ja, in welche Richtung die Effekte der COMMIT-Studie durch die Verwendung von Urokinase modifiziert wurden.“ Die Randomisierung der COMMIT-Studie dient dazu, den Einfluss unbekannter Confounder zu minimieren.

Diese Aspekte belegen, dass die Daten der COMMIT-Studie auf die hiesige Behandlungssituation übertragbar sind und damit relevant zur Nutzenbewertung von Clopidogrel bei STEMI-Patienten in Deutschland.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Für die Beurteilung der Nutzen-Risiko-Verhältnisses wurden lediglich ausgewählte randomisierte Studien, insbesondere Zulassungsstudien (CURE, CLARITY und COMMIT) herangezogen und diese

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb zum Vorbericht A04-01B Clopidogrel plus ASS bei Akutem Koronarsyndrom vom 21.10.2008

darüber hinaus pathophysiologisch ungerechtfertigt getrennt nach NSTEMI-AKS und STEMI bewertet. Insbesondere für Blutungskomplikationen und deren zeitlichen Verlauf ist diese limitierte Datenbasis jedoch nicht ausreichend. Wie bereits oben ausgeführt kommen unabhängig voneinander durchgeführte Metaanalysen unter Einbeziehung einer sehr viel breiteren Studienbasis zum Ergebnis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses innerhalb des von den Fachgesellschaften empfohlenen Behandlungszeitraumes von bis zu einem Jahr. Insbesondere eine Subgruppenanalyse der CHARISMA Studie von Bhatt (21) liefert hier wichtige Daten zur Abnahme des Blutungsrisikos im zeitlichen Verlauf.

CHARISMA

Vom IQWiG wurde eine für die beschriebene Fragestellung relevante Subgruppenanalyse der CHARISMA Studie ausgeschlossen. Auf S. 136 des Vorberichts (Diskussion) heißt es: *„Die häufig zitierte Subgruppenanalyse zur CHARISMA-Studie [23], die für Patienten mit früherem Myokardinfarkt unter Clopidogrel plus ASS eine Reduktion von vaskulären Ereignissen im Vergleich zur Monotherapie mit ASS beschreibt [55], kann, ungeachtet fehlender Zulassung für diese Indikation, nicht als Beleg für den Nutzen einer Kombinationsbehandlung bei chronischer KHK dienen. Es handelt sich um die Analyse einer Subsubgruppe, die zudem post-hoc definiert wurde.“* Dieses Beispiel illustriert, wie inkonsistent das IQWiG mit der Frage von post-hoc Analysen umgeht. Im Kontext der IQWiG Bewertung sind post-hoc definierte Analysen von Subgruppen die Regel, um mit fehlender statistischer Power einhergehende Evidenzlücken zu beschreiben. Bei der CHARISMA Studie wird allerdings genau dieses Vorgehen kritisiert und die Studie für die Bewertung überhaupt nicht in Erwägung gezogen.

Die beschriebene CHARISMA Analyse ist allerdings hoch relevant, da in dieser Subgruppenanalyse die langfristige Prognose von Patienten nach Myokardinfarkt untersucht wurde (21). Die Patienten wurden nach den Auswahlkriterien der CAPRIE Studie (4) ausgewählt und umfassten ein Kollektiv von 3.846 Patienten. Nach 30 Monaten hatten 8,3% der Patienten mit Placebo und 6,6% der Patienten mit Clopidogrel des primären Endpunkt erlitten (HR 0,774 [95%KI 0,613-0,978], p=0,031). Die absolute Risikoreduktion vergrößerte sich von Tag 0 bis zum Endpunkt nach 30 Monaten zusehends. Dagegen reduzierte sich die Zahl der Blutungen mit der Zeit. Zwar wurden in der Publikation von Bhatt (21) nur Daten für die Gesamtgruppe von Patienten nach CAPRIE Kriterien gezeigt, man sieht aber schon nach Tag 60 einen deutlichen Abfall der Blutungskomplikationen unter Clopidogrel, der nach 270 ein Plateau erreicht auf dem er sich von Placebo (ASS) nicht mehr unterscheidet. Ein Einschluss der CHARISMA Analyse ist daher auf jeden Fall adäquat und wünschenswert.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Mehrere für die Beantwortung der Fragestellung des Berichts relevante Evidenz-Quellen werden nicht berücksichtigt. Diese werden im Folgenden aufgeführt.

3.1 nicht berücksichtigte systematische Reviews

Keller et al, Cochrane Review 2007 (22):

Basierend auf einer hochqualitativen systematischen Literatursuche, die dieselben Datenbanken wie die Suchstrategie des IQWiG (siehe S. 8/9 Vorbericht) einsetzte, erfolgte Mitte Juli 2007 ein Review der Cochrane Gruppe zum vergleichbaren Thema „Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease“ (22). Die hohen Qualitätskriterien sowie Unabhängigkeit der

Cochrane Gruppe sind international in der Fachwelt als Standards anerkannt. Auch die Autoren dieses Reviews kommen zu dem Schluss, dass für Clopidogrel zusätzlich zu ASS ein Zusatznutzen bei akutem NSTEMI-AKS belegt ist. Im Gegensatz zum IQWiG Vorgehen finden die Autoren:

- a) die CHARISMA Studie wird nach sorgfältiger methodischer Überprüfung in die Bewertung eingeschlossen. Der Ausschluss durch das IQWiG ist – vor dem Hintergrund der vom IQWiG selbst erfolgten Aufspaltung seines ursprünglichen Bewertungsauftrags zu „Clopidogrel“ – insofern nicht nachvollziehbar. Immerhin erfolgte bemerkenswerter Weise im Cochrane Review eine meta-analytische Bewertung von CHARISMA gemeinsam mit CURE.
- b) Aus Public Health Perspektive wird bei der hohen Prävalenz der Atherothrombose selbst ein numerisch kleiner Benefit als nützlich gesehen. Neue Studiendaten werden aus den bestehenden Studien für ausreichend angesehen, d.h. keine Forderung nach neuen Studien.
- c) Es wird eine klare Unterscheidung in akute atherothrombotische Ereignisse (wie das AKS) getroffen, die es von einer mehr chronischen Phase abzugrenzen gilt. Dies entspricht unserer Begründung für eine einheitliche Bewertung der chronischen Phase, nachdem die akute Therapie des STEMI bzw. NSTEMI-AKS erfolgt ist.

3.2 nicht berücksichtigte Metaanalysen

Gerade die Zusammenführung von Evidenz aus verschiedenen Studie mit dem Ziel des Nachweises eine möglichen Effektes ist Stärke der Metaanalysen. Dieses hochwertige, im Methodenpapier wie im Berichtplan ausdrücklich vorgesehene Instrument wird durch das IQWiG nicht genutzt. Dadurch bleibt die Evidenz aus RCTs mit hoher Fallzahl unberücksichtigt.

Bowry et al. 2008 (23)

Bowry et al. 2008 (23) kommen zum Schluss, dass die Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit Aspirin im Vergleich zur Aspirin-Monotherapie die Wahrscheinlichkeit für schwere koronare Ereignisse und tödlich oder nichttödlich verlaufende Myokardinfarkte bei Patienten mit AKS oder Patienten, die sich einer PCI unterziehen, signifikant reduziert. Die Autoren schlussfolgern auch, dass dies auf Kosten eines signifikanten Anstiegs des Blutungsrisikos geschieht. Die Autoren sehen für die Patientengruppe mit AKS einen Nettonutzen und bestätigen die Leitlinienempfehlungen der deutschen und europäischen Fachgesellschaften für eine Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS für bis zu 12 Monate. (1, 2, 12).

Helton et al, 2007 (24)

Die Studien CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT und CHARISMA wurden in einer weiteren Meta-Analyse zusammengefasst, um den inkrementellen Nutzen einer Clopidogrelgabe zusätzlich zu ASS zu untersuchen (24). Patienten in CURE, CREDO und COMMIT erhielten eine Aufsättigung von 300 mg, die anderen Patienten nicht. Dabei war die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, der Myokardinfarkt, und Schlaganfall gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert (siehe Tabelle). Schwere Blutungen waren signifikant häufiger unter der Kombination mit Clopidogrel, letale Blutungen vergleichbar.

	Plac	Clop	OR/ odds ratio [95%KI]	p-Wert
Gesamtmortalität	6,7	6,3	0,94 [95%KI 0,89-0,99]	0,026
Myokardinfarkt	3,3	2,7	0,82 [95%KI 0,75-0,89]	< 0,0001
Schlaganfall	1,4	1,2	0,82 [95%KI 0,73-0,93]	0,002
Schwere Blutungen	1,3	1,6	1,26 [95%KI 1,11-1,41]	< 0,0001
Tödliche Blutungen	0,27	0,28	1,04 [95%KI 0,76-1,43]	0,79

3.3. nicht berücksichtigte andere Health Technology Assessment (HTA) Berichte

Main, NICE-HTA 2004 (25)

Bereits 2004 erfolgte vom NICE eine Bewertung zum Einsatz von Clopidogrel zusätzlich zur ASS beim NSTEMI-AKS (25). Die angewandte Methodik beinhaltete zum einen wie beim IQWiG ein systematisches Review und zum anderen eine ökonomische Bewertung. Letztere erfolgte auf der Basis einer vom NICE selbst erstellten, herstellerunabhängigen Modellierung. Die Bewertung des NICE, die im Wesentlichen – genau wie die des IQWiG - auf der CURE Studie beruht, zeigt unter anderem:

- a) Eine Therapiedauer über 3 Monate führt zu einem großen Teil des Nutzens, es tritt aber ein weiterer geringerer aber zusätzlicher Nutzen über die nächsten 9 Monate auf. Auf der Basis des systematischen Reviews erfolgte aus den bekannten methodischen Gründen keine nicht-präspezifizierte Subgruppenanalyse. Über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten wurde so der Nutznachweis positiv gesehen.
- b) In der vom IQWiG methodisch derzeit noch nicht durchführbaren Kosten-Nutzenbewertung konnte das NICE die Kosteneffektivität verschiedener Therapie-Zeitdauern untersuchen. Dies erfolgte mit einem eigenen, herstellerunabhängigen Modell des NICE. Es wurden insbesondere die Zeiträume 1, 3, 6 und 12 Monate Clopidogreltherapie untersucht. Dabei waren die einzelnen Zeiträume, wie auch 12 Monate insgesamt mit 6078 Pfund/pro QALY für Großbritannien für eine Therapie mit Clopidogrel plus ASS kosteneffektiv.

Da die Modellierung in der Regel länderspezifische Anpassungen macht, können o.g. Werte der ökonomischen Evaluation nur bedingt übertragen werden. Es liegen jedoch sowohl für NSTEMI-AKS als auch für STEMI deutsche, publizierte Modellierungen vor. Diese bestätigen für Deutschland die sehr gute Kosteneffektivität von Clopidogrel (auf der Basis von gewonnenen Lebensjahren, i.e. klinischen Endpunkten und nicht QALYs):

b1) bei STEMI: auf der Basis von CLARITY 92 € pro gewonnenem Lebensjahr (bzw. auf der Basis von COMMIT 4144 € pro gewonnenem Lebensjahr) (26)

b2) bei NSTEMI-AKS: auf der Basis von CURE 3113 € pro gewonnenem Lebensjahr (27)

Bemerkenswerter Weise bei 12 Monaten Therapiedauer für STEMI und NSTEMI-AKS beides im Vergleich zu vielen anderen Therapien sehr kosteneffektive Werte – das gilt auch für Deutschland.

3.4. Nicht-Berücksichtigung von Studiendaten niedrigeren Evidenzgrades

Bei fehlender Evidenz aus randomisierten Studien, die aus ethischen Erwägungen z. T. auch heute gar nicht durchgeführt werden können, liefern Studien eines geringeren Evidenzgrads (z.B. nicht-randomisiert) und Registerdaten entscheidende Hinweise zum Nutzen einer Therapie insbesondere für Hochrisikopatienten. Zum anderen spiegeln die Daten aus Registern in besonderem Maße die Versorgungsrealität wider.

Die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist in die Praxis hoch relevant – Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko werden in der Regel von RCTs ausgeschlossen, ohne dass sie gegen die Ein- und Ausschlusskriterien verstoßen würden: So analysierten Steg und Kollegen das Patientenkollektiv des GRACE Registers (Global Registry of Acute Coronary Events) im Hinblick auf einen etwaigen Selektionsbias von Patienten für den Einschluss in randomisierte Studien (9). Unter den Registerteilnehmern von GRACE waren unter anderem Prüfzentren der

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb zum Vorbericht A04-01B Clopidogrel plus ASS bei Akutem Koronarsyndrom vom 21.10.2008

randomisierten kontrollierten Studien ASSENT (28), GUSTO V (29) und DANAMI 2 (30). Die 8.469 Patienten wurden für die Analyse in drei Gruppen eingeteilt: (A) Teilnahme an einer der 3 Studien möglich und erfolgt (n=953), (B) Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der RCTs erfüllten, aber nicht in die Studie aufgenommen worden waren (n=4.669) und (C) Patienten, die gegen die Ein- und Ausschlusskriterien verstießen und daher nicht an der Studie teilnehmen konnten (n=2.847). Es stellte sich heraus, dass die Teilnehmer an den Studien (Gruppe A) das niedrigste kardiovaskuläre Risiko (gemessen an den Basischarakteristik oder am GRACE Score (31)) hatten im Vergleich zu den beiden anderen Patientengruppen (ausgeschlossene Patienten > nicht-ingeschlossene Patienten). Darüber hinaus war die Krankenhausmortalität in der Gruppe der Teilnehmer mit 3,6% niedriger als bei den Nicht-Teilnehmern (7,1%) und den ausgeschlossenen Patienten (11,4%; $p < 0,001$). Dieses Beispiel zeigt, dass ein Trend zum Ausschluss von Hochrisikopatienten besteht, obwohl dies im Studienprotokoll nicht beabsichtigt ist.

Das Dilemma einer z. T. eingeschränkten Übertragbarkeit von RCT's auf den Behandlungsalltag, verursacht durch enge Ein- und viele Ausschlusskriterien, kann nur durch die Einbeziehung weiterer Evidenz gelöst werden. Daher fordern wir auch Studiendaten niedrigeren Evidenzgrades in die Nutzenbewertung einzubeziehen, um den Nutzen von Clopidogrel unter Praxisbedingungen bewerten zu können.

Daten aus dem ACOS-Register (6-8)

Das Acute Coronary Syndromes (ACOS)-Register liefert für die Einordnung der RCT Daten in die klinische Praxis entscheidende Hinweise und behebt zumindest zum Teil den im Vorbericht häufig gefundenen Befund, dass die RCTs nicht in Versorgungsstudien eingebettet waren, bzw. dass über die Charakteristika der nicht eingeschlossenen Patienten nicht berichtet wurde.

Das ACOS-Register ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur aktuellen Behandlung von Patienten mit AKS (NSTE-AKS und STEMI), in das von Juni 2000 bis Dezember 2002 insgesamt 16.814 Patienten mit AKS konsekutiv von 155 Krankenhäusern eingeschlossen wurden. Die Patienten aus 106 vorab definierten Kliniken wurden über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach verfolgt.

So wurde die Daten von CURE, COMMIT und CLARITY in Deutschland im ACOS Register verifiziert und für STEMI und NSTEMI getrennt publiziert.

- NSTEMI (6): Von 4290 Patienten mit NSTEMI wurden 2171 mit ASS alleine und 2199 mit der Kombination aus ASS mit Clopidogrel behandelt. Die Mortalität als auch ein kombinierter Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem MI und nicht-tödlichen Schlaganfall war nach einem Jahr signifikant in der Gruppe der Kombinationstherapie reduziert (uni- und multivariate Analysen). Effekte wurden vor allem in der Gruppe von Patienten mit PCI gesehen (Tod OR 0,51 [95%KI 0,33-0,77]; Kombiniertes Endpunkt OR 0,55 [95%KI 0,40-0,75]), während Patienten ohne PCI nicht signifikant von der Kombination profitierten (Tod OR 0,90 [95%KI 0,70-1,15]; Kombiniertes Endpunkt OR 0,90 [95%KI 0,73-1,11]).
- STEMI (7): In ACOS wurden ebenfalls 5886 Patienten mit STEMI (3795 mit und 2091 ohne Clopidogrel eingeschlossen). Die Ergebnisse wurden nach dem Propensity Score Verfahren adjustiert. Nach einem Jahr war die Mortalität bei Patienten mit Kombinationstherapie signifikant reduziert (OR 0,48 [95%KI 0,48-0,61]). Patienten mit PCI (n=2707) profitierten besonders stark (OR 0,38 [95%KI 0,23-0,62]) wie auch Patienten mit Fibrinolyse (n=1734, OR 0,53 [95%KI 0,32-0,87]). Die Reduktion bei Patienten ohne Reperfusionstherapie war mit einer OR von 0,96 nicht signifikant reduziert. Blutungskomplikationen wurden in dieser Analyse nicht berichtet.

Die Daten aus dem ACOS-Register untermauern den einheitlichen Nutzen der Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS bei NSTEMI und STEMI für die Dauer von 12 Monaten.

3.5. Nicht-Berücksichtigung von Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften

Das Bewertungsergebnis des IQWiG steht in eindeutigem Gegensatz zu den einschlägigen evidenzbasierten Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Im Fazit des Berichts heißt es für NSTEMI: „die optimale Zeitdauer für eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer optimierten Nutzen-Schaden-Bilanz ist insgesamt unklar (...)“, für STEMI „gibt es keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Aufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat als die Behandlung mit ASS allein.“ In den europäischen Leitlinien wird dies anders gesehen:

1. ESC-NSTEMI Guidelines, 2007: Bassand JP, et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 28:1598–1660 (1)
2. ESC-STEMI Guidelines, 2008: Van de Werf F: New ESC Guidelines (2008): Acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation (STEMI). ESC Jahrestagung, München ; <http://resources.escardio.org/Webcast/ESC%2D2008/2412/> (2)

Beide aktuelle Leitlinien empfehlen evidenzbasiert für das akute Koronarsyndrom (NSTEMI-AKS oder STEMI) unabhängig vom spezifischen Behandlungsregime eine Therapie mit Clopidogrel und ASS eine Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten. Leitlinien sind als Empfehlungen von Fachgesellschaften und als medizinisch anerkannte Expertenempfehlung u. a. haftungsrechtlich für die behandelnden Ärzte relevant.

4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Inkongruenzen zwischen Vorbericht und Berichtsplan

Der Vorbericht weicht an verschiedenen Stellen von der im Berichtsplan in der Version 2.0 vom 13.03.2008 dargestellten Methodik ab. Einige dieser Punkte werden als Abweichungen explizit benannt (S. 14/15 Vorbericht), jedoch werden nur wenige dieser Änderungen adäquat begründet.

Separate Analyse von NSTEMI-AKS und STEMI

Der Berichtsplan in seiner Version 2.0 vom 13.03.2008 weist keine spezifische Analyse von STEMI auf der einen und NSTEMI-AKS auf der anderen Seite aus. Auch im Vorbericht in der Version 1 vom 22.09.2008 wird NSTEMI-AKS und STEMI nur als Deskription des AKS genannt, nicht aber eine separierte Analyse. Dieser Fehler zieht sich wie ein roter Faden durch den ganzen Bericht und stellt die Schlussfolgerungen im Hinblick auf die im Berichtsplan formulierte Zielsetzung in Frage.

Unterschiedlich Nutzenbewertung für die Dauer der Clopidogreltherapie nach NSTEMI-AKS und STEMI

Das IQWiG bestätigt den Nutzen der Langzeittherapie mit Clopidogrel plus ASS bei NSTEMI-AKS, sieht hingegen den Nutzen bei Patienten nach STEMI anders und bestätigt den Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS nur für die Dauer des stationären Aufenthaltes. Dies macht aus mehreren Gründen keinen Sinn: NSTEMI-AKS und STEMI sind pathophysiologisch eng verbunden und unterscheiden sich in der Quantität der Okklusion, nicht aber qualitativ (32-34). So sind die Übergänge beim AKS zwischen Instabiler Angina pectoris (IA), Myokardinfarkt ohne ST-

Streckenhebung (NSTEMI) und Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) fließend; die Unterscheidung beruht rein auf quantitativen Unterschieden im Labor bzw. im EKG in der Akutphase (d.h. wie viel Myokard ist wo zerstört). Beiden Diagnosen liegt allerdings dieselbe Grunderkrankung der Koronaren Herzerkrankung, einer Manifestationsform der Atherothrombose zugrunde. Die Therapie besteht bei STEMI und NSTEMI-ACS deshalb auch einheitlich darin, die Thrombozytenaktivierung und –aggregation zu hemmen.

Dementsprechend empfehlen auch die Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) die Kombination von Clopidogrel plus ASS einheitlich nach NSTEMI-ACS und STEMI für mindestens 12 Monate fortzuführen (1, 2; Evidenzgrad I-B und IIa-C). Würde in der Pathophysiologie der Thrombozytenfunktionshemmung bei STEMI und NSTEMI-ACS ein Unterschied bestehen, würde es folglich auch bei ASS eine unterschiedliche Dosierung und Therapiedauer geben.

Artifizielle Zeitgrenze „stationärer Aufenthalt“ bei STEMI

Es gibt keine Argumente, warum nach der Akutphase des stationären Aufenthaltes der Nutzen von Clopidogrel + ASS nach NSTEMI-ACS und STEMI unterschiedlich bewertet werden soll, v. a. da das IQWiG den Nutzen der Langzeittherapie mit Clopidogrel plus ASS beim NSTEMI-ACS anerkennt.

Die Nutzenbewertung nur für die Dauer des stationären Aufenthaltes nach STEMI steht ferner im Widerspruch zu der europäischen Zulassung (3). Aufgrund der vorliegenden Daten zu CLARITY und COMMIT wurde von der europäischen Zulassungsbehörde im Jahre 2007 die Zulassung für Clopidogrel in Kombination mit ASS bei akutem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung erteilt. Im Zulassungstext wird unter Absatz 4.2. Art und Dauer der Anwendung folgende Therapiedauer empfohlen: *„Die Kombinationstherapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht.“* Es ist keine Rede von einer Therapiedauer bis zum Ende des stationären Aufenthaltes. Eine Definition über den „stationären Aufenthalt“ birgt im Übrigen die Gefahr, dass dieser von vielen Faktoren abhängig ist und so letztlich beliebig wird. Insbesondere kommt es zu einer reduzierten Verweildauer in der Akutklinik mit früher Verlegung in eine Rehaklinik nach verkürzter oder aufgehobener Interimszeit (35). Insgesamt ergibt sich eine Gesamtdauer der Versorgungszeit (Akutklinik, Verlegungszeit und Rehadauer) von 40,9 Tagen (35). In einer Untersuchung von Schindler-Lang (36) war die durchschnittliche Liegedauer in der Akutklinik bei Myokardinfarkt 9,6 Tage, von fortlaufenden Veränderungen u.a. im Rahmen des DRG Systems sind auszugehen. Im Vergleich STEMI und NSTEMI war die Liegedauer beim STEMI deutlich verlängert.

Wir fordern daher, den Nutzen von Clopidogrel plus ASS in der Langzeittherapie nach ACS einheitlich für die Patienten mit NSTEMI-ACS und STEMI für 12 Monate zu bewerten auf Basis der vorliegenden und auch vom IQWiG berücksichtigten CURE-Studie sowie von Registerdaten, die die Versorgungsrealität widerspiegeln und auf Basis der haftungsrechtlich für die Ärzte relevanten Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften.

Weitere methodische Aspekte:

Artifizielle Definition der Einschlussgrenzen

In keiner Weise wissenschaftlich begründet wird auch die Erweiterung um Studien mit einem überwiegenden Teil (> 80%) an Patienten mit NSTEMI-ACS bzw. STEMI. Die Schwelle selbst wird willkürlich festgelegt und nicht sachlich begründet. Bestes Beispiel dafür ist die in diesem Kontext relevante CHARISMA Studie (s. o.). Ein weiteres Beispiel ist der Umgang mit der COMMIT Studie für

die Indikation STEMI. Bei der Mehrzahl der Patienten (87%) lag ein STEMI vor. Die Gruppe der Patienten mit NSTEMI liegt damit bei $\leq 13\%$. Aufgrund der Studiengröße übersteigt die Zahl dieser Patienten diejenige anderer Studien deutlich (NSTEMI in COMMIT etwa 3000 Patienten, Studiengröße Dogan (37) 78 Patienten, Sulimov (38) 107 Patienten). Dieses Beispiel illustriert erneut wie artifiziell die vom IQWiG gewählte Grenze von $> 80\%$ ist.

Bewertung der Nutzen-Schaden-Bilanz

Die Blutungskomplikationen werden im Vorbericht mit dem Wort Schaden assoziiert. Grundsätzlich spricht das IQWiG von einer Nutzen-Schaden-Bilanz oder Nutzen-Schaden-Relation. Die Verwendung dieser Nomenklatur ist weder zielführend noch allgemein etabliert.

Das deutsche Arzneimittelgesetz beschreibt die Bewertung der positiven therapeutischen Wirkung eines Arzneimittels im Verhältnis zum Risiko mit dem Begriff Nutzen-Risiko-Verhältnis (§4 Absatz 28), der auch im angelsächsischen Sprachgebrauch (Benefit-Risk-Assessment) üblich ist (39).

Für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wurden methodisch unzureichend lediglich die nach Effizienzkriterien ausgewählten Zulassungsstudien CURE, CLARITY und COMMIT herangezogen und diese darüber hinaus pathophysiologisch ungerechtfertigt getrennt nach NSTEMI und STEMI bewertet. Insbesondere für Blutungskomplikationen und deren zeitlichen Verlauf ist diese limitierte Datenbasis jedoch nicht ausreichend. Wie bereits oben ausgeführt kommen unabhängig voneinander durchgeführte Metaanalysen unter Einbeziehung einer sehr viel breiteren Studienbasis zum Ergebnis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses innerhalb des von den Fachgesellschaften empfohlenen Behandlungszeitraumes von bis zu einem Jahr. Insbesondere eine Subgruppenanalyse der CHARISMA Studie von Bhatt (21) liefert hier wichtige Daten zur Abnahme des Blutungsrisikos im zeitlichen Verlauf.

In der Analyse Absatz 6.1.1 (Seite 134) stellt der Vorbericht den Netto-Nutzen von Clopidogrel in Frage: *„Rein numerisch überwog die Rate der verhinderten vaskulären Ereignisse die der verursachten schweren Blutungskomplikationen. Aufgrund der absoluten Risikoreduktion von 2,1% (bezogen auf den ersten primären Endpunkt) und der absoluten Risikozunahme von 1,0% (bezogen auf schwere Blutungskomplikationen) stellt sich bei der individuellen Therapieentscheidung dennoch die Frage nach dem Netto-Nutzen.“*

Der Vorbericht geht in der Zusammenfassung nur auf den primären Endpunkt ein, der zweite Endpunkt mit einer absoluten Risikoreduktion von 2,3% wird nicht erwähnt. Der Studienbericht unterscheidet zwischen schweren Blutungskomplikationen (1,60% Clopidogrel vs. 1,03% Placebo, ARR von 0,57%, $p=0,0053$) und den lebensbedrohlichen Blutungen (2,16 % Clopidogrel vs. 1,78 % Placebo; AAP 0,38 %, $p=0,1251$). In der Publikation zu CURE sind die lebensbedrohlichen Blutungen ein Teil der schweren Blutungskomplikationen. Betrachtet man den Nutzen sowohl aus dem ersten als auch dem zweiten primären Endpunkt heraus gegenüber dem Risiko des Auftretens schwerer Blutungskomplikationen, besteht immer noch ein deutlicher Netto-Nutzen (ARR 0,57).

In der Betrachtung des Zeitverlaufs (6.1.2, Seite 135) werden die Daten zur CURE Studie nur unzureichend dargestellt. Anders als im Vorbericht geschrieben (*„...Aus den von Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Unterlagen ergab sich, dass rein numerisch der Nutzen hinsichtlich vaskulärer Ereignisse nahezu vollständig bereits nach 90 Tagen gegeben war, ...“*) zeigt Clopidogrel einen über den Tag 90 hinausgehenden Nutzen für den ersten primären Endpunkt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven und die Tabelle (11.1.1) 2 (Seite 72, 74) des Studienbericht zeigen klar, dass der Nutzen über den Tag 90 hinausgeht. Sowohl aus dem Studienbericht als auch aus den Publikationen ist hingegen nicht ersichtlich, dass – wie das IQWiG schreibt: *„...die Rate der schwerwiegenden Blutungskomplikationen auch nach diesem Zeitpunkt noch relevant zunahm.“*

Ein substantieller Nutzen wird nach 3 Monaten erreicht, der über den Beobachtungszeitraum zwar geringer ausfällt, aber noch vorhanden ist, was sich in den entscheidenden Leitlinien für das AKS widerspiegelt.

Fazit der Stellungnahme Vorbericht A04-01B Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass die heute insbesondere beim STEMI überlegene Therapie der primären perkutanen Koronarintervention (1, 2) sowie die dringliche perkutane Koronarintervention (PCI) bei NSTEMI-AKS ist nicht bewertet wurden, da sie in den bewerteten Studien so nicht zum Einsatz gekommen sind. Insbesondere die Therapiedauer nach Implantation von Medikamenten-freisetzende Stents (Drug-Eluting Stents, DES) im Rahmen eines AKS ist nicht Gegenstand der IQWiG-Bewertung, da diese zur Zeit der vom IQWiG beurteilten PCI-CURE Studie noch nicht zugelassen waren.

Damit bildet die IQWiG-Bewertung nur einen Ausschnitt der therapeutischen Anwendung der Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS beim Akuten Koronarsyndrom ab.

Die Bewertung vom Nutzen der Clopidogrel-Therapie nach elektiver perkutaner Koronarintervention ist ebenfalls durch Berichtsplan vom 13.3.2008, Version 2.0 ausgeschlossen.

Wir begrüßen es, wenn das IQWiG unserer Argumentation folgend den Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS einheitlich für alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom NSTEMI-AKS und STEMI aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Gesamtdatenlage für die Dauer von 12 Monaten bewertet.

Literatur

1. ESC-NSTEMI Guidelines, 2007: Bassand JP, et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28:1598–1660
2. ESC-STEMI Guidelines, 2008: Van de Werf F: New ESC Guidelines (2008): Acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation (STEMI). ESC Jahrestagung, München ; <http://resources.escardio.org/Webcast/ESC%2D2008/2412/>
3. Fachinformation Iscover 75 mg, Stand: August 2008
4. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
5. Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330:594-596.
6. Zeymer U, Gitt AK, Zahn R, et al.: Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008; 10: 43-8.
7. Zeymer U, Gitt AK, Junger C, et al.: Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J* 2006; 27: 2661-6.
8. Zeymer U, Gitt A, Junger C, et al.: Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. *Thromb Haemost* 2008; 99: 155-60.
9. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, et al.: External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007; 167: 68-73.
10. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E., Rouanet S, Baulac C, et al.: STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry), *Eur Heart J* (2007) 28: 1409–1417
11. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108(14): 1682-1687.
12. Hamm CW, Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung, *Z. Kardiologie* (2004) 93: 72-90
13. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27(3): 181-191.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
15. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-2431.
16. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
17. Ng FH, Wong BC, Wong SY, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65.
18. Tebbe U, Messer C, Stammwitz E, et al.: [Reduction of in-hospital mortality and improved secondary prevention after acute myocardial infarction. First results from the registry of

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb zum Vorbericht A04-01B Clopidogrel plus ASS bei Akutem Koronarsyndrom vom 21.10.2008

- secondary prevention after acute myocardial infarction (SAMII)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1559-66.
19. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
 20. Rossi P, Bolognese L: Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. Urochinasia per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 585-92.
 21. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.: Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982-8.
 22. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S, Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease (Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD005158, 1-15
 23. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 1; 101(7):960-6.
 24. Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL: Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 289-97.
 25. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Hawkins N et al.: Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segmentelevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment* 2004; Vol. 8: No. 40
 26. Berg J, Lindgren P, Spiesser J et al., Cost-Effectiveness of Clopidogrel in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation: A European Model Based on the CLARITY and COMMIT Trials, *Clinical Therapeutics* 2007, Vol. 29: Number 6, 2007
 27. Brügggenjürgen B, McBride D, Bode C, Hamm CW, et al, *Herz* 2007;32:650–5
 28. The ASSENT investigators, Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction, *Lancet* 2001; 358: 605–13
 29. Topol EJ: Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
 30. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al.: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
 31. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al.: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53.
 32. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
 33. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E: Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001; 358: 1533-8.
 34. Davies MJ: The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6.
 35. Bruckenberg E, *Herzbericht* 2004
 36. Schindler-Lang BK, *Dissertation* 2007
 37. Dogan A, Ozgul M, Ozaydin M, Aslan SM, Gedikli O, Altinbas A: Effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy. *Am Heart J* 2005; 149: 1037-42.
 38. Sulimov VA, Malova EV, Syrkin AL, Giliarov M, Novikova NA: [Effectiveness and safety of clopidogrel bisulfate in complex therapy of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation]. *Kardiologija* 2006; 46: 26-32.

39. "Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631)"

A 1.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Autoren:

Frick, Markus, Dr.

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Friedrichstraße 148

10117 Berlin

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A04-01B: „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ wie folgt Stellung:

Der Vorbericht zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung stellt die Bewertung der Datenlage zu Clopidogrel dar; es gibt aber entscheidende Punkte, bei denen methodische oder inhaltliche Inkonsistenz, Ausklammerung der Versorgungswirklichkeit oder Abweichung von wissenschaftlich-methodischer „best practice“ anzumerken ist.

Eine wesentliche Frage ist die Relevanz des Berichts für die klinische Praxis. Das IQWiG vertritt regelmäßig die Auffassung, dass es nur die objektive Evidenz liefere und nicht für den späteren Umgang mit der Evidenz verantwortlich sei. Was passiert aber in der Praxis wenn Patienten nach NSTEMI in Zukunft für 9 Monate eine Doppelplättchenhemmung bekommen, die mit STEMI aber nur für max. 30 Tage (Krankenhausaufenthalt)? Der Bericht versagt sich der Aufgabe, auch für Entscheidungssituationen Evidenz aufzubereiten, für die nur indirekte Evidenz vorliegt.

Beispiel ist die oben genannte Therapiedauer für den STEMI. Nach der Durchführung von mehreren Phase III Studien zur Wirksamkeit von Clopidogrel + ASS im Vergleich zu Ticlopidin + ASS bei elektiver Stenteinlage (diese Studien schlossen im Übrigen ebenfalls Patienten mit instabiler Angina bzw. akutem Myokardinfarkt ein) waren Patienten mit Notwendigkeit einer Stenteinlage von der folgenden Phase III Studien zu Clopidogrel ausgeschlossen, da für diese Indikation bereits ausreichend Evidenz vorlag.

Aus diesem Grund wird angeregt, dem Bericht ein „Klinisches Fazit“ beizufügen, die die vom IQWiG identifizierte Evidenz in einen klinischen Kontext stellt und so der Zielsetzung der Evidenz basierten Medizin entspricht – d.h. auf Basis verfügbarer Evidenz Entscheidungshilfen für praktisch klinische Entscheidungen bereitzustellen.

Wir möchten auf zwei Aspekte eingehen, die wir in diesem Kontext für wichtig erachten:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Trennung von STEMI und NSTEMI

Das **akute Koronarsyndrom** ist Ausdruck einer akuten myokardialen Ischämie. Während die instabile Angina (IA) mit keinem bleibenden Herzmuskelschaden verbunden ist, kommt es beim Herzinfarkt zum Untergang von Muskelgewebe. Anhand des EKGs unterscheidet man den Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (NSTEMI) von dem mit ST-Hebung (STEMI). Bei diesen beiden Formen sind unterschiedliche Muskelschichten von der Infarzierung betroffen. Allen Formen gemeinsam ist die zugrunde liegende Atherosklerose, die entweder zur Einschränkungen im

Koronarfluss oder zum Sistieren des Koronarflusses führt. **STEMI und NSTEMI sind daher klinische Erscheinungsbilder einer gemeinsamen Pathophysiologie.** Sie werden aber in dem vorliegenden Vorbericht des IQWiG als getrennte Krankheitsbilder bewertet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und führt zu praxisfernen Empfehlungen.

Basis für die **Wirksamkeit von Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom** ist die CURE Studie (1). In ihr wurden 12.562 Patienten mit in den letzten 24h neu aufgetretenem Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung mit Clopidogrel (300 mg Aufsättigung) oder Plazebo auf der Basis einer bestehenden ASS Medikation (75-325 mg) über 3 bis 12 Monate (im Mittel 9 Monate) behandelt. Der primäre Endpunkt bestand aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Power der Studie zur Detektion einer relativen Risikoreduktion von 15,3-16,9% ausgehend von einem 12-10% Risiko unter Plazebo betrug 90% nach einem Jahr (2). Er wurde in der Clopidogrel Gruppe in 9,3% der Patienten und in der Plazebo Gruppe bei 11,4% der Patienten erreicht ($p < 0,001$). 16,5% der Patienten in der Clopidogrel Gruppe und 18,8% in der Plazebo Gruppe ($p < 0,001$) erreichten den erweiterten primären Endpunkt (primärer Endpunkt plus refraktäre Ischämie). Während alle Komponenten nominal seltener auftraten, war der größte (und in der Analyse signifikante Effekt) in der reduzierten Zahl von Myokardinfarkten zu sehen (RR 0,77 [95%KI 0,67-0,89]). Die Ergebnisse der beiden primären Endpunkte waren bei verschiedenen ASS Dosierungen vergleichbar.

Schwere Blutungen waren mit 3,7% unter Clopidogrel häufiger als unter Plazebo (2,7%; $p = 0,001$), lebensbedrohliche Blutungen vergleichbar (Clopidogrel 2,1% vs. Plazebo 1,8%; $p = 0,13$). Blutungen waren abhängig von der verwendeten ASS Dosierung (3). 5320 Patienten erhielten die in Deutschland übliche Dosierung von 100 mg oder weniger (Blutungen unter Plazebo 1,9% und Clopidogrel 3,0%). In CURE wurden Blutungen als lebensbedrohliche klassifiziert, wenn (abweichend von der heute üblichen Klassifizierung nach TIMI bzw. GUSTO Kriterien)

- a) die Blutung tödlich verlief oder
- b) zu einem Absinken der Hämoglobinspiegel um mindesten 5 g/L führte oder
- c) eine Katecholamin-pflichtige Hypotonie auslöste,
- d) wenn eine chirurgische Revision notwendig wurde,
- e) eine symptomatische intrakranielle Blutung auftrat oder
- f) die Transfusion von 4 oder mehr Einheiten Vollblut notwendig war.

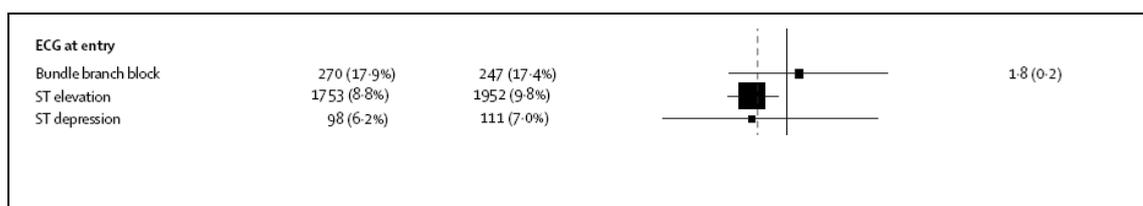
Nimmt man die TIMI Kriterien als Maßstab betrug die Inzidenz in der Clopidogrel Gruppe 1,09% und in der Plazebo Gruppe 1,16% ($p = 0,70$). Bei GUSTO Kriterien betrug die Häufigkeit 1,25% in der Clopidogrel Gruppe und 1,11% in der Plazebo Gruppe ($p = 0,48$), war also gegenüber der alten Definition deutlich reduziert.

Die Fallzahlschätzung in CURE (1) basiert auf Eventraten während eines Jahres. Subgruppenanalysen zur **Therapiedauer** sind im CURE Studienprotokoll nicht spezifiziert (2). Eine post-hoc Analyse zu diesem Thema wurde von Yusuf durchgeführt. Dazu berechneten die Autoren die Eventraten bis zu 30 Tagen nach dem Ereignis und ab Tag 31 bis zu 1 Jahr. Das relative Risiko des primären Endpunktes und seiner Komponenten waren mit dem Gesamtergebnis in beiden Gruppen vergleichbar. Die Konfidenzintervalle des relativen Risikos überlappen in allen genannten Punkten. Daher gibt es keinen Anhalt für einen unterschiedlichen Effekt.

	0 Tage – 1 Jahr			0 – 30 Tage			> 30 Tage – 1 Jahr		
	Plaz	Clop	RR [95%CI]	Plaz	Clop	RR [95%CI]	Plaz	Clop	RR [95%KI]
PE	11,4	9,3	0,80 [0,72-0,90]	5,4	4,3	0,79 [0,67-0,92]	6,3	5,2	0,82 [0,70-0,95]
Ref. ischemia	9,3	8,7	0,93 [0,82-1,04]	4,3	3,7	0,86 [0,72-1,03]	5,4	5,3	0,98 [0,84-1,15]
PE + ref. ischemia	18,8	16,5	0,86 [0,79-0,94]	9,2	7,7	0,83 [0,73-0,93]	10,6	9,6	0,90 [0,80-1,01]
Any major bleeding	2,7	3,7	1,38 [1,13-1,67]	1,54	2,01	1,31 [1,01-1,70]	1,18	1,75	1,48 [1,10-1,99]

In einer Subgruppenanalyse der **CHARISMA** Studie wurde die **langfristige Prognose von Patienten nach Myokardinfarkt** untersucht (4). Die Patienten wurden nach den Auswahlkriterien der **CAPRIE** Studie (1) ausgewählt und umfassten ein Kollektiv von 3,846 Patienten. Nach 30 Monaten hatten 8,3% der Patienten mit Clopidogrel und 6,6% der Patienten mit Plazebo ein mit dem primären Endpunkt vereinbares Ereignis erlitten (HR 0,774 [95%KI 0,613-0,978], p=0,031). Die absolute Risikoreduktion vergrößerte sich von Tag 0 bis zum Endpunkt nach 30 Monaten. Dagegen reduzierte sich die Zahl der Blutungen mit der Zeit. Zwar wurden in der Publikation von Bhatt (4) nur Daten für die Gesamtgruppe von Patienten nach CAPRIE Kriterien gezeigt, man sieht aber schon nach Tag 60 einen deutlichen Abfall der Blutungskomplikationen unter Clopidogrel, der später ein Plateau erreicht auf dem er sich von Plazebo (ASS) nicht mehr unterscheidet.

In **COMMIT** wurden 45.852 Patienten mit akutem Myokardinfarkt **in den letzten 24h** mit ST Streckenhebung und zu einem kleinen Teil ohne ST Streckenhebung (6,9%) eingeschlossen (5). Patienten mit der Notwendigkeit einer **primären PCI wurden ausgeschlossen**, da bei diesen eine Kombinationstherapie ohnehin als indiziert erachtet wurde. 54,5% der Patienten erhielten Fibrinolytika. Alle Patienten erhielten eine Basismedikation aus 162 mg ASS. Der primäre Endpunkt aus Tod, erneutem Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde innerhalb von **28 Tagen** (im Mittel 16 Tage) von 10,1% (Plazebo) auf 9,2% (75 mg Clopidogrel, keine Aufsättigung) reduziert (p=0,002). Dabei war der Punktschätzer für das relative Risiko bei Patienten mit und ohne ST Streckenhebung vergleichbar. ST-Senkung: 7,0% Plazebo vs. 6,2% Clopidogrel, relatives Risiko 0,886 (209 Ereignisse insgesamt, nicht signifikant); ST-Hebung: 9,8% Plazebo vs. 8,8% Clopidogrel, relatives Risiko 0,898 (3705 Ereignisse, signifikant). Der Effekt in den Gruppen war nicht heterogen (p=0,2).



Tödliche Blutungskomplikationen in COMMIT waren in beiden Behandlungsgruppen mit 0,32% vergleichbar ($p=0,92$). Nicht-tödliche Blutungen waren aufgrund einer leicht erhöhten Zahl von Transfusionen in der Clopidogrel Gruppe nominal ($p=0,35$) höher als in der Placebogruppe (0,27 vs. 0,22%).

In die **CLARITY Studie** (6) wurden 3491 Patienten mit **STEMI in den letzten 12 Stunden** aufgenommen, die zu **100% lysiert** wurden. Sie erhielten Clopidogrel (300 mg Aufsättigung, 75 mg Erhaltungsdosis) oder Placebo auf Basis einer ASS Therapie (1. Tag 150-325 mg, danach 75 bis 162 mg). **Nachbeobachtung 30 Tage**. Der primäre Endpunkt war ein TIMI Fluss von 0 oder 1 in der Angiographie sowie Gesamtmortalität oder erneuter Myokardinfarkt nach 8 Tagen. Er wurde um absolut 6,7% reduziert (Clopidogrel 15,0%, Placebo 21,7%, OR 0,64 [0,53-0,76], $p<0,001$). Bei der Aufteilung des Endpunkts war nur der Unterschied im TIMI Fluss 0 oder 1 signifikant, Gesamtmortalität und erneuter Myokardinfarkt unterschieden sich nur nominal. Nach 30 Tagen (open-label) waren erneuter Myokardinfarkt (4,5 \rightarrow 3,5%), und die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, erneutem Infarkt, erneute Ischämie oder Notfallrevaskularisation mit oder ohne Schlaganfall signifikant reduziert. Blutungen (schwere und leichte Blutungen sowie intrakranielle Blutungen) waren weder am Ende der doppel-blinden Phase noch nach 30 Tagen signifikant unterschiedlich.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Keine

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,

Keine

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Subgruppenbewertungen:

Der Vorbericht zitiert in mehreren Fällen Subgruppenanalysen in einer Art und Weise, dass diese als confirmatorisch gelesen werden oder den primären Effekt der Gesamtstudie negieren bzw. dominieren. Beispielhaft seien hier folgende Sätze zitiert [6.1.3. Subgruppenergebnisse der CURE Studie, S. 137]: „Für den ersten primären Endpunkt zeigte sich eine solche statistisch signifikante Interaktion nicht, allerdings war auch hier rein numerisch die absolute Risikoreduktion mit 1,2% deutlich geringer als bei Männern (2,8%) und der Unterschied innerhalb der Subgruppe zudem nicht statistisch signifikant. Letzteres ist aber aufgrund nicht nachgewiesener Interaktion kein Beweis für einen fehlenden Effekt.“ Hier wird explizit, dass im Umkehrschluss bei formal signifikantem p-Wert eines Interaktionstests der Aussage Beweiskraft zugemessen wird. Dies widerspricht nicht nur biometrischen Grundsätzen, nach denen ausschließlich das primäre Ziel confirmatorisch ist, sondern auch dem eigenen Methodenpapier: In „Allgemeine Methoden Version 3“ heißt es dazu unter 6.4.3 „Interpretation von Subgruppenanalysen“ auf Seite 95: „Die

Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten bei Vorliegen einer der drei oben angesprochenen Aspekte (Fehlende a-priori Definition, Multiples Testen, Nicht ausreichende Powerung) unter starkem Vorbehalt in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren; dies gilt umso mehr, falls das primäre Studienziel nicht erreicht wurde.“ Zumindest zwei dieser drei Kriterien, nämlich ausreichende Powerung und Adjustierung auf Multiples Testen sind in den Subgruppenanalysen des Vorberichtes durchgängig nicht erfolgt.

Der Vorbericht nimmt nur einen kleinen Teil der großen Anzahl der vom Berichtsplan nur angedachten aber nicht klar prädefinierten Subgruppenanalysen auf. Angesichts der großen Zahl der nach dem Berichtsplan möglichen Subgruppen, die bei zumindest 31 liegt, wegen der offenen Formulierung („*Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.*“) und fehlenden Gruppendifinition aber auch vielfach höher liegen könnte) und der selektiven Aufnahme im Vorbericht, besteht eine hohe Irrtumswahrscheinlichkeit sowohl hinsichtlich der Fehler 1. Ordnung, als auch solcher 2. Ordnung. Dies wird durch die Tatsache noch verschärft, dass die Selektion in Kenntnis der Ergebnisse erfolgt ist, so dass die Gefahr datengetriebener Analysen bzw. datengetriebenen Reportings virulent ist.

Bei den Subgruppenanalysen von CURE zu Geschlecht konstatiert der Vorbericht korrekt, dass hinsichtlich des ersten der beiden koprimären Endpunkte der Interaktionstest keine formale Signifikanz gezeigt habe. Da sich dieser Endpunkt zweifelsfrei aus ausschließlich patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 35 b SGB V und IQWiG-Methodenpapier zusammensetzt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) zusammensetzt, fehlt die methodische Berechtigung dafür, bei diesen Merkmalen zwischen der Gruppe der Frauen und der der Männer zu unterscheiden. Genau dies aber tut der Vorbericht und versucht so, das positive primäre Studienergebnis zu relativieren [6.1.3. Subgruppenergebnisse der CURE-Studie; S. 137]: „*Für die Myokardinfarktrate, auf die sich im Wesentlichen der Nutzen der Kombinationsbehandlung bezieht, fanden sich solche Analysen nicht, so dass letztlich unklar bleibt, ob der Nutzen bei Frauen nur geringer ausgeprägt ist oder ob sich aus der CURE-Studie grundsätzlich kein Nutznachweis für Frauen ableiten lässt.*“

Bemerkenswert ist hier auch der Ansatz, aus zwei nicht signifikant unterschiedlichen Größen (verhinderte vaskuläre Ereignisse und Blutungen) durch Subtraktion einen möglichen Nettonutzen zu konstruieren bzw. diskutieren: „*Hinsichtlich der schwerwiegenden Blutungskomplikationen zeigte sich ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion Aber auch hier fiel das Ergebnis rein numerisch für Frauen ungünstiger aus. Rein numerisch überwiegt bei Frauen damit sogar die Rate schwerer Blutungskomplikationen die der verhinderten vaskulären Ereignisse.*“ Es bleibt zu fragen, welche Erkenntnis intendiert ist, wenn ein Unterschied quantifiziert wird, dessen qualitatives Vorhandensein nicht belegbar ist.

Der Vorbericht reproduziert dieses methodisch irreführende Vorgehen bei der Subgruppenanalyse zum Alter; hier fand sich zwar bei der Gruppendifinition von <65 gegenüber ≥ 65 Jahren ein formal signifikanter p-Wert des Interaktionstest, es bestand aber keine qualitative Heterogenität. Dem stellt der Vorbericht eine lediglich numerisch geringere empirische Blutungshäufigkeit bei Jüngeren gegenüber und kommt analog zu dem Schluss: „*In der Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden ergibt sich bei älteren Patienten damit möglicherweise ein ausgeglichenes Bild.*“

Bei der Subgruppenanalyse zu Rauchverhalten in der CURE-Studie ist zudem anzumerken, dass das IQWiG im Vorbericht zwischen drei Zuständen (Nichtraucher, Raucher und ehemaliger Raucher) unterscheidet, so dass der formal positive globale Interaktionstest nicht hinreichend ist, da paarweise Interaktionsteste aller Gruppen hätten angeschlossen werden müssen. Hinsichtlich der Prädefinition ist festzustellen, dass der Berichtsplan eine Festlegung der verwendeten Ausprägungen vermissen lässt und dass die fehlende pathophysiologische Abgrenzbarkeit der Atherothrombose bei Rauchern und Nichtrauchern bzw. ehemaligen Rauchern eine weitere Regel der Subgruppenanalytik verletzt (7).

Indirekte Vergleiche:

Abschließend sei festgestellt, dass die Suchkriterien des Auftrages durch Ausblendung des Thienopyridins „Ticlopidin“ die Vorgängersubstanz von Clopidogrel ignoriert, die einen großen Teil der Evidenz geschaffen hat, auf der die Clopidogrelstudien aufsetzen. Durch die Ausblendung dieser Evidenzhistorie entsteht fälschlicher Weise der Eindruck fehlender Evidenz bzw. bleibt es unklar, dass manche Fragestellungen zum Zeitpunkt der Clopidogrelstudien aus ethischen Gründen nicht mehr durchführbar waren.

4. Literatur

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
2. Mehta SR, Yusuf S: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. Eur Heart J 2000; 21: 2033-41.
3. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al.: Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003; 108: 1682-7.
4. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.: Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1982-8.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al.: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89.
7. Rothwell PM: Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet 2005; 365: 176-86.

Berlin, den 22. Oktober 2008



Prof. Dr. Barbara Sickmüller



Dr. Markus Frick

A 1.3 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autoren:

Paar, Dieter W., Dr.

Rosin, Ludger, Dr.

Schwertfeger, Markus, Dr.

Adresse:

Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Potsdamer Straße 8

10785 Berlin

Nach Begutachtung des Vorberichts und unter Berücksichtigung der im Vorfeld geführten Diskussionen zum Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.09.2005, Amendment 1 vom 30.06.2006 und Amendment 2 vom 21.06.2007) möchten wir folgendes ausführen:

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 23.9.2008 eine vorläufige Bewertung des Nutzens von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure (ASS) bei akutem Koronarsyndrom vorgelegt. Dieser Vorbericht bewertet ausschließlich den Nutzen von Clopidogrel in der Indikation Akutes Koronarsyndrom und bildet damit nur einen Ausschnitt der therapeutischen Anwendung der Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS ab.

Wir schließen uns dem Fazit des IQWiG an, in welchem nicht nur klargelegt wird, dass es „... *einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS gegenüber einer Behandlung mit ASS allein bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung über einen Behandlungszeitraum von im Mittel 9 Monaten (Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate)*“ gibt, sondern das IQWiG auch einen Zusatznutzen für das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebung bescheinigt. Diese wissenschaftlich gerechtfertigte Bewertung ist schon deshalb nachvollziehbar, weil sie die Einschätzung der internationalen Zulassungsbehörden untermauert, die auf Basis von randomisierten Überlegenheitsstudien Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) vor vielen Jahren eine Zulassung in dieser Indikation erteilt haben. Trotzdem gibt der Vorbericht des IQWiG Anlass zu substantieller Kritik.

Entgegen der im Berichtsplan skizzierten einheitlichen Vorgehensweise wird die Therapiedauer nach AKS ohne ST-Streckenhebung (NSTE-AKS) und AKS mit ST-Streckenhebung (STEMI) uneinheitlich bewertet. Basierend auf der einheitlichen Pathophysiologie des AKS besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens über den Nutzen der Clopidogreltherapie für 12 Monate nach dem Akutereignis, der sich auch in der einheitlichen Empfehlung der Fachgesellschaften und Erstattungsbehörden, wie z.B. des englischen NICE, widerspiegelt. Bei der vorliegenden IQWiG Bewertung bleibt unberücksichtigt, dass die hier theoretisch zu fordernden randomisierten Studien aus ethischen Erwägungen nicht mehr vertretbar sind.

Es ist nicht nachzuvollziehen, warum bei grundsätzlicher Bestätigung des Mehrnutzens auf Basis der 3 Zulassungsstudien, denen man im Übrigen eine hohe Qualität zugestehet, dann aber post-hoc versucht wird, die Gruppe derjenigen Patienten „kleinzurechnen“, die von der Therapie mit Clopidogrel laut IQWiG profitieren.

Nach unserer Einschätzung ergeben sich insbesondere folgende Diskussions- und Kritikpunkte, die bei der Bewertung und Einordnung des Berichts für die klinische Praxis relevant sind:

- Die Nutzenbewertung des IQWiG erstreckt sich nur auf einen begrenzten Anteil der Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Der Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung eines AKS durch Implantation eines Stents (Bare-metal Stent oder Drug-eluting Stent) revaskularisiert werden, wurde nicht bewertet. Die Bewertung vom Nutzen der Clopidogrel-Therapie nach elektiver perkutaner Koronarintervention ist ebenfalls durch den Berichtsplan vom 13.3.2008, Version 2.0 ausgeschlossen. Ausweislich des SAMI Registers wurden in Deutschland in den ersten 24h nur 76,6% der Patienten mit STEMI und 40,0% der Patienten mit NSTEMI einer Akut-Therapie bestehend aus Lyse oder PCI unterzogen. Von den Patienten mit STEMI erhielten 37,1% eine Lyse, von den Patienten mit NSTEMI 6,6%. Davon waren 6,0 bzw. 11,3% prästationär.
- Wir schließen uns folgender Einschätzung des IQWiG ausdrücklich an: *"Es gab auch keine Hinweise dafür, dass sich die Effekte der Kombinationsbehandlung in der Untergruppe der Patienten mit einer PCI qualitativ von denen der Gesamtgruppe unterscheiden."* Die Frage des Zeitpunktes der Stenteinlage (elektiv nach Symptomen eines akuten Koronarsyndroms

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

oder nach primärem Stenting im Rahmen des AKS) wird allerdings nicht adressiert, indirekte Evidenz (Stichwort Ticlopidin) wird nicht ergänzend berücksichtigt.

- Nach unserer Einschätzung werden in dem Bericht explorative Analysen teilweise erheblich überinterpretiert und wissenschaftlich nicht zu rechtfertigende Schlussfolgerungen für einzelne Subgruppen gezogen. Es ist nicht vertretbar, ein confirmatorisches positives Studienergebnis durch hypothesengenerierende Subgruppen de facto „kleinzurechnen“. Diese Vorgehensweise widerspricht eindeutig den internationalen Standards der Biometrie und evidenzbasierten Medizin (EbM).
- Die Analyse unterschiedlicher Zeitpunkte im Studienverlauf von NSTEMI-Studien ist wissenschaftlich nicht begründbar bzw. vertretbar. Auf der Basis von CURE sind 12 Monate Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel plus ASS bei allen Patienten mit NSTEMI-AKS indiziert.
- Die Festlegung, dass ein Zusatznutzen einer kombinierten Therapie mit Clopidogrel und ASS, basierend auf CLARITY und COMMIT, nur während des stationären Aufenthaltes nach STEMI gegeben sei, steht im Gegensatz zur europaweit erteilten Zulassung, die sich eindeutig auf die maximale Beobachtungsdauer von 4 Wochen in beiden Studien bezieht.
- Mit dem Ausschluss von CREDO, CHARISMA sowie diesbezüglich publizierter Metaanalysen wird relevante Evidenz ausgeblendet.
- Daten zum Versorgungsalltag bleiben unberücksichtigt, obwohl deren Fehlen im Vorbericht selbst diskutiert, der Mangel dann aber nicht durch entsprechendes Heranziehen vorhandener Daten behoben wird.
- Endpunktstudien wie COMMIT werden ungerechtfertigt diskreditiert und ein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität auf Grundlage von Spekulationen abgewertet. Wiederholt wird der Versuch unternommen, die in China durchgeführte COMMIT-Studie zu diskreditieren und deren Übertragbarkeit auf die hiesige Behandlungssituation in Frage zu stellen. Bemerkenswert ist, dass im Gegensatz dazu im Bericht zur Clopidogrel-Monotherapie und im aktuell veröffentlichten Vorbericht zur Bewertung von Antihypertensiva Studien mit in der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherungsgemeinschaft seltenen aber durchaus vertretenen Ethnien (Chinesen, Japaner, Farbige) unterschiedslos zur Bewertung herangezogen und die zugrundeliegenden Populationen (Ethnizität) nicht relativierend diskutiert werden.

Die methodische Vorgehensweise des IQWiG wurde ja bereits in der Vergangenheit vielfach von medizinischen Fachgesellschaften, biometrischen Experten sowie pharmazeutischen Herstellern kritisiert. Auch im vorliegenden Vorbericht findet sich die Selektion einiger weniger Studien aus einem großen Pool publizierter Clopidogrel-Studien. Darüber hinaus ist erneut zu kritisieren, dass bei fehlender Evidenz aus randomisierten Studien, deren Durchführung bei bestimmten Fragestellungen aus ethischen Erwägungen oftmals nicht vertretbar ist, Studien eines geringeren Evidenzgrads (z.B. nicht-randomisiert) ausgeschlossen werden. Diese von renommierten Studiengruppen, HTA-Agenturen und Zulassungsbehörden abweichenden Bewertungsansätze und die von den Leitlinien der Fachgesellschaften abweichende Interpretation der Befunde führen erneut zu einem kritikwürdigen und teilweise verzerrten Ergebnis. Der nun anstehende Anhörungsprozess bietet die Chance, die Kritikpunkte am Vorbericht zusammenzufassen und zur erneuten Diskussion zu stellen.

Den formalen Vorgaben des IQWiG entsprechend, gliedern wir unsere Stellungnahme im Folgenden in die vorgegebenen vier Punkte:

- 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien,**
- 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien,**
- 3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,**
- 4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.**

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien.

1.1. CURE-Studie:

Methodisch zweifelhafte Analysen von Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts

Die Beurteilung des Nutzens von Clopidogrel + ASS bei NSTEMI (NSTE-AKS) basiert ausschließlich auf der CURE-Studie. Im Fazit des Berichts (S. 149) bestätigt das IQWiG zwar den Nutzen der Kombinationsbehandlung in dieser Indikation über einen Behandlungszeitraum von im Mittel 9 Monaten, es bezieht sich dabei aber auf die Reduktion der Myokardinfarktrate. Explizit heißt es: „*Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Gesamtsterblichkeit reduziert.*“ Die präspezifizierten co-primären Endpunkte (PE) der Studie (PE 1: erstes Auftreten einer Komponente der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; PE 2: wie PE 1 zuzüglich refraktäre Ischämie) werden ignoriert und separat als Einzelkomponenten betrachtet. Dies ist aus methodischer Sicht nicht statthaft und inhaltlich völlig unbegründet, da alle Teilkomponenten des kombinierten Endpunktes zweifelsfrei patientenrelevante Endpunkte darstellen. Die Studie war trotz ihrer Größe mit 12.562 Patienten nicht groß genug, um Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Inzidenz der einzelnen Endpunkte allein nachzuweisen. Dennoch waren die Richtung und die Effektstärke der relativen Risikoreduktion für jeden der einzelnen Endpunkte konsistent mit derjenigen für den kombinierten Endpunkt. Die Konfidenzintervalle der relativen Risikoreduktionen überlappen deutlich, was die Annahme einer vergleichbaren (und lediglich hinsichtlich der Reduktion der Re-Infarktrate am stärksten ausgeprägten) Risikoreduktion unterstützt.

Zu betonen ist auch, dass die im kombinierten Endpunkt zusammengefassten Ereignisse Ausdruck derselben Erkrankung einer „generalisierten Atherothrombose“ sind (gemeinsame Biologie bzw. Pathophysiologie) und für den Patienten vergleichbare Relevanz haben [1]. Alle diese Argumente sprechen für die Betrachtung der kombinierten Endpunkte anstelle der nachträglichen Betrachtung der einzelnen Endpunkte [2].

Methodisch nicht gerechtfertigte Schlussfolgerungen aus Subgruppenanalysen

Nach der bereits aus der Bewertung zur Clopidogrel-Monotherapie bekannten Vorgehensweise des IQWiG wird im vorliegenden Vorbericht erneut der post-hoc Analyse von Subgruppen breiter Raum gegeben. Die Subgruppenanalysen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Raucherstatus wurden zwar im Berichtsplan genannt, stellen aber nur einen kleinen Anteil der vom Berichtsplan angekündigten vielfältigen Subgruppenanalysen dar, was selbst ihre nur hypothesenbildende Bedeutung erheblich kompromittiert. Ferner waren sie nicht eindeutig definiert und haben erst im Vorbericht, d.h. nicht nur

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

post-hoc, sondern sogar eindeutig in Kenntnis des Ergebnisses eine definitorische Gestalt erhalten. Beispielhaft genannt sei hier der Ereignisraum der „Raucher“, dem im Vorbericht drei Zustände (aktiver Raucher, ehemaliger Raucher, anamnestischer Nichtraucher) zugewiesen werden, obwohl der Berichtsplan diffus nur von „*unterschiedliche Begleiterkrankungen oder vaskuläre Risikomarker bzw. -faktoren (Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Bluthochdruck)*“ spricht.

Als weiterer methodischer Fehler ist bei der Analyse der Raucher in CURE zu konstatieren, dass obwohl drei Merkmalsausprägungen durch das IQWiG ausgesucht wurden, nur der globale Interaktionstest herangezogen wird und der an dieser Stelle nötige Schritt der paarweisen Interaktionsteste unterbleibt.

Zu den vom Vorbericht aufgeführten CURE-Subgruppenbewertungen für Alter und Geschlecht ist festzuhalten, dass trotz (für Altersgruppen nicht vordefinierter) Auswahl von nur zwei Merkmalsausprägungen auch ein signifikanter Interaktionstest nicht herangezogen werden kann, um ein mögliches Fehlen des Effektes in jeweils einer der Gruppen zu konstatieren, da alle Subgruppenergebnisse trotz formaler Heterogenität in dieselbe Richtung (Überlegenheit der Kombinationsbehandlung) weisen.

Diese diffusen „Definitionen“ machen auch deutlich, warum man die methodisch inakzeptable hohe Anzahl der vom IQWiG „...soweit durchführbar...vorgesehenen“ Subgruppenauswertungen nicht einmal in ihrer Anzahl abschließend abschätzen kann.

Der entsprechende Passus des Berichtsplanes [3] lautet (S. 12-13):

„*Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:*

- *Geschlecht*
- *Altersgruppen*
- *unterschiedliche Begleiterkrankungen oder vaskuläre Risikomarker bzw. -faktoren (Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Bluthochdruck)*
- *Zeitspanne zwischen*
 - *qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn*
 - *PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) und Vorbehandlung mit den Prüfpräparaten*
- *Begleitintervention*
 - *Glykoprotein-IIb/IIIa-Blocker*
 - *PTCA mit oder ohne Stent (konventioneller oder DES [Drug Eluting Stent])*
 - *„loading-dose“ Clopidogrel vor PTCA*
 - *Thrombolyse*
- *unterschiedliche ASS-Dosierungen*
- *Therapie in spezialisierten Einrichtungen / Zentren vs. Regelversorgungseinrichtungen*
- *Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I2-Wert > 50 % [25]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.“*

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

Die fehlende pathophysiologische Begründung mehrerer dieser Subgruppen stellt einen weiteren Verstoß gegen die biometrischen Grundregeln dar. Mit diesem Vorgehen und seinen Interpretationen verstößt das IQWiG auch gegen die Festlegungen auf den Seiten 95/95 des eigenen Methodenpapiers [4]:

„6.2.4 Interpretation von Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden in der methodischen Literatur sehr kritisch diskutiert [21,287]. Die Interpretation ihrer Ergebnisse wird im Wesentlichen durch drei Aspekte erschwert:

- *Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.*
- *Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.*
- *Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde [60].“*

Das Methodenpapier schließt daraus: *„Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten bei Vorliegen einer der drei oben angesprochenen Aspekte unter starkem Vorbehalt in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren; dies gilt umso mehr, falls das primäre Studienziel nicht erreicht wurde.“* Dies macht explizit, dass der hier zur Diskussion stehende Vorbericht gegen die Standards der Biometrie und auch der IQWiG-eigenen Methodik verstößt, wenn einzelne Subgruppenanalysen trotz ihrer dargelegten methodischen Schwächen genutzt werden sollen, das positive primäre Ergebnis einer Studie zu dominieren.

Beispielhaft genannt sei hier die CURE-Studie, da trotz ihrer Größe konfirmatorische Subgruppenanalysen nicht möglich sind und allenfalls hypothesengenerierenden Charakter haben. Es ist außerdem zu beachten, dass aus dem Fehlen eines statistischen Unterschieds hinsichtlich eines Bestandteils eines kombinierten Endpunkts (oder auch in einer Subgruppe) nicht auf die Abwesenheit dieses Unterschieds geschlossen werden darf. Der Fehler zweiter Art (beta-Fehler: die Nullhypothese wird akzeptiert, obwohl die Alternativhypothese richtig ist) könnte die überlegene Wirksamkeit der Kombinationstherapie verbergen.

Insgesamt ist es nicht akzeptabel, dass explorative Auswertungen konfirmatorisch interpretiert werden. Das Herausstellen eines positiven Effekts von Clopidogrel plus ASS in der Indikation NSTEMI „insbesondere bei Rauchern“ und umgekehrt die Schlussfolgerung, es sei nicht belegt, dass die Kombination das Risiko bei Nichtrauchern reduziere, ist vor diesem methodischen Hintergrund irreführend und wissenschaftlich nicht valide. Hinsichtlich des STEMI finden sich solche Analysen und Aussagen nicht, was wiederum der inneren Systematik des IQWiG-Berichts widerspricht und verdeutlicht, wie willkürlich hier Subgruppenanalysen geplant, durchgeführt oder berichtet wurden. Die Gefahr, dass biometrische Fehler zu irreführenden Subgruppen“ergebnissen“ führen, ist sehr hoch und wird durch die vom IQWiG neuerdings geplante Aufweichung der formalen Signifikanzgrenze auf eine 10- bis 20-prozentige Irrtumswahrscheinlichkeit **pro Analyse** (anstatt der in der wissenschaftlichen Konvention verankerten 5 % Fehlerwahrscheinlichkeit) fahrlässig nochmals vervielfacht.

Fazit zu der Nutzenbewertung in Bezug auf die Therapiedauer

Der Beleg für den Nutzen der Kombination aus Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein bei NSTEMI-AKS wird nur über 9 Monate zugestanden, obwohl die Studie 12 Monate dauerte.

Aus der Analyse, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung zurückzuführen ist, lässt sich nicht ableiten, dass ein Zusatznutzen für die Kombinationstherapie nur für den minimalen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten sinnvoll ist.

Die Betrachtung unterschiedlicher Zeiträume (0-30 Tage, 30-90 Tage, 90 Tage bis Studienende) war in der CURE-Studie nicht vorgesehen. Bei Kaplan-Meier-Kurven werden nur Erstereignisse betrachtet. Durch den vom IQWiG bestätigten Nutzen, dass die Kombination Clopidogrel plus ASS ischämische Ereignisse effizienter verhindert als ASS, ergibt sich, dass sich bei einer time-to-event-Analyse über den Verlauf der Studie mehr Patienten mit einem höheren Risikoprofil in der (effizienteren) Gruppe mit Kombinationstherapie befinden als in der (weniger wirksamen) ASS-Gruppe.

Durch die retrospektive separate Analyse einzelner Zeitabschnitte wird dieser Aspekt nicht berücksichtigt. D.h. die Analyse der einzelnen Zeitabschnitte ist lediglich hypothesengenerierend und kann nur durch eine Studie beantwortet werden, in der nach dem Ende einer Phase die Patienten in der Gruppe mit Kombinationstherapie erneut in einen Clopidogrel+ASS-Arm und einen ASS+Plazebo-Arm randomisiert werden. Da diese Studien nicht vorliegen, kann der Nutzen der Kombination von Clopidogrel plus ASS nur einheitlich für den gesamten Studienverlauf von 12 Monaten gewertet werden. Es ist zu begrüßen, dass das IQWiG diese methodisch vorgegebene Limitierung der time-to-event-Auswertungen anerkennt und diese entsprechend auch nicht dazu verwendet, um das confirmatorische primäre Studienergebnis eines nachgewiesenen Nutzens über die gesamte Therapiedauer zu dominieren oder gar zu negieren. Dieser Schritt des IQWiG ist auch klinisch zu begrüßen, weil ein frühzeitiges Absetzen mit einem Anstieg gefährlicher Ereignisse verbunden ist [5].

Entsprechend ergibt sich die Erfordernis einer einheitlichen Nutzenbewertung der Kombination mit Clopidogrel plus ASS beim NSTEMI-AKS über den gesamten Studienverlauf von 12 Monaten ohne das Studienergebnis durch einzelne Subgruppen zu dominieren.

Einfluss der ASS-Dosierung in der Bewertung des Blutungsrisikos der CURE-Studie

Der Einfluss der ASS-Dosis auf die Rate schwerwiegender Blutungen wird in der IQWiG-Bewertung des Blutungsrisikos in der CURE-Studie bei der Analyse des „Schadens“ (Blutungsrisiken) nicht ausreichend berücksichtigt. Das IQWiG findet in der eigenen Analyse Hinweise dafür, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon, ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird. Auch die retrospektive Auswertung von Peters et al. findet eine Zunahme der Häufigkeit insbesondere von schwerwiegenden Blutungen in Abhängigkeit von der ASS-Dosierung: Patienten, die Clopidogrel plus ASS in einer Dosierung von bis zu 100 mg einnahmen, hatten ein geringeres Blutungsrisiko als Patienten, die mit ASS in einer Dosierung von über 200 mg (ohne zusätzliches Clopidogrel) behandelt wurden [5].

Da in Deutschland die durchschnittliche ASS-Dosierung bei Kombination mit Clopidogrel unter 100 mg ASS liegt, wie auch in der Fachinformation empfohlen, ist das Blutungsrisiko aus der CURE-Studie in der IQWiG-Bewertung bezogen auf die deutsche Versorgungsrealität eher überschätzt.

1.2 COMMIT-Studie:

Nicht-Anerkennung des Primären Endpunktes Gesamtmortalität

In COMMIT war Gesamtmortalität einer der beiden präspezifizierten Endpunkte. Die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamtmortalität in COMMIT werden allerdings nicht akzeptiert unter dem Verweis, dass unklar ist, ob in der hiesigen Behandlungssituation durch die Kombinationstherapie die Gesamtsterblichkeit beeinflusst wird. Allerdings wird zugestanden, dass der Behandlungseffekt durch die fehlende Clopidogrel-Aufsättigungsdosis und das 24-Stunden-Intervall nach Symptombeginn (in Deutschland wird in den Leitlinien 12 Stunden empfohlen) unterschätzt wird.

COMMIT: Zweifel an der Übertragbarkeit auf die hiesige Behandlungssituation

Wiederholt werden im Vorbericht die Ergebnisse der COMMIT Studie diskreditiert mit dem Verweis auf potentielle Schwächen für die Übertragbarkeit auf die „hiesige Behandlungssituation“. Die Spekulationen zur Nicht-Übertragbarkeit entbehren aber jeglicher Grundlage und könnten in gleicher Weise, wenn auch im Detail anders begründet, für alle anderen RCTs gelten. Ein Querverweis auf den jetzt vorliegenden Vorbericht zur Hypertonie (A05-09) erscheint hier angebracht.

1. Die JMIG-B Studie wird hier eingeschlossen, obwohl alle Patienten dieser Studie japanischer Abstammung sind.
2. Die ALLHAT Studie wird eingeschlossen, obwohl der Behandlungspfad in der Studie deutlich von der „hiesigen Behandlungssituation“ abweicht.
3. Die AASK Studie wird berücksichtigt, obwohl sie ausschließlich Patienten schwarzer Hautfarbe einschloss.

In dem zweiten Clopidogrel-Bericht (Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen; Auftrag A04-01A; Bericht vom 30.06.2006) wurden gleich zwei Berichte aus China als Grundlage für die Bewertung der Sicherheit von Clopidogrel herangezogen („Therapieziel: Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen“): Chan (2005) [6] und Ng (2004) [7]. Bemerkenswert ist, dass in diesem ersten Bericht zu Clopidogrel die zugrundeliegenden Populationen (Ethnizität) an keiner Stelle diskutiert werden. In einem Bericht zur Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS ist es dringend geboten, Kritikpunkte zu objektivieren und nicht über mehrfach eingestreute Zweifel und seitenlange Ausführungen einzelne Studien zu diskreditieren. Dies geschieht jedoch wiederholt und erneut in aller Ausführlichkeit in der Ergebnisdiskussion. Auf S. 144 / 145 des Vorberichts heißt es: *„Allerdings fanden sich einige Besonderheiten, die hinsichtlich der Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf die Zielpopulation des Berichtes, die hiesige Situation und auf die Zulassung für Clopidogrel hinterfragt werden müssen:*

1. *Die Einschlusskriterien für die Patienten waren großzügig gehalten und erlaubten einen Studieneinschluss schon bei Infarktverdacht und nicht nur bei nachgewiesenem STEMI.*
2. *Die Patienten konnten bis 24 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen werden.*
3. *Nur ein Teil der Patienten wurde thrombolysiert und zudem mit einem Mittel, das in Deutschland für die Infarktlyse nicht zugelassen ist.*
4. *Die Studie wurde ausschließlich an chinesischen Patienten durchgeführt.“*

Diese plakative Auflistung kann allerdings über die Schwächen in der Argumentation nicht hinweg weisen:

Ad 2) Der Hinweis auf die den Leitlinien entsprechende Lyse innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn ist hier nicht zielführend. Es wäre sinnvoller gewesen, auf Versorgungsdaten

zuzugreifen, die zur Fragestellung z.B. im Rahmen des SAMI-Registers publiziert wurden [8]. Dort wurden 82,2% der Patienten überhaupt innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn in die Klinik aufgenommen. In den ersten 24 Stunden wurden 76,6% der Patienten mit STEMI und 40,0% der Patienten mit NSTEMI einer Akut-Therapie bestehend aus Lyse oder PCI unterzogen. Von den Patienten mit STEMI erhielten 37,1% eine Lyse, von den Patienten mit NSTEMI 6,6%. Davon waren 6,0 bzw. 11,3% prästationär. Im Krankenhaus wurden die meisten Lysen innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme ins Krankenhaus durchgeführt (83,0 bzw. 46,7% aller intrahospitalen Lysen). Die Daten belegen, dass in Deutschland nicht immer alle Maßnahmen den Leitlinien entsprechen und sich daher die Leitlinien als Maß für die Übertragbarkeit auf die „hiesige Behandlungssituation“ nicht eignen.

Ad 3) Es wurde angemerkt, dass Urokinase in Deutschland für die Thrombolyse nicht zugelassen sei, in der COMMIT-Studie aber überwiegend Verwendung fand. Für die Argumentation gegen Urokinase wird eine 1994 publizierte Meta-Analyse bemüht (FTTCG [9]), die zudem nur eine Studie zu Urokinase aus dem Jahr 1991 (Studienzeitraum 1986-88) als Evidenz heranzieht. Diese offene Studie mit 2201 Patienten (USIM [10]) untersuchte den Einsatz von Urokinase beim akuten Myokardinfarkt. Im Abstract zu dieser Publikation heißt es: *„At 16 days, overall hospital mortality was 8% in the urokinase and 8.3% in the heparin group (p = not significant). Among patients with anterior infarction, mortality was 10.3% in the urokinase and 13.9% in the heparin group (p = 0.09; relative risk = 0.73). The incidence of major bleeding (urokinase 0.44%, heparin 0.37%) as well as the overall incidence of stroke (urokinase 0.35%, heparin 0.20%) was similar in the 2 groups. The rates of major in-hospital cardiac complications (reinfarction, postinfarction angina) were also similar.“*

Nur ein Teil dieser Befunde wird aber vom IQWiG berichtet und verzerrt dargestellt. Auch wenn die Datenlage zur Urokinase im Vergleich zu anderen Thrombolytika begrenzt ist, kann aber von einem fehlenden Effekt nicht die Rede sein. Auf S. 147 heißt es abschließend nach einer Diskussion einer potentiellen Effektmodifikation: *„Letztlich bleibt unklar, ob, und wenn ja, in welche Richtung die Effekte der COMMIT-Studie durch die Verwendung von Urokinase modifiziert wurden.“* Diese Diskussion ist inadäquat und entbehrt einer wissenschaftlichen Grundlage. Sie wird auch nicht durch geeignete Literaturstellen belegt. Die Randomisierung, so wie sie immer wieder vom IQWiG eingefordert wird, ist genau dazu geeignet, den Einfluss unbekannter (und bekannter) Confounder auf das Ergebnis zu minimieren.

Ad 4) Diese theoretische Betrachtung hinsichtlich Clopidogrel richtet sich auf das P450 Isoenzym 2C19. Das wesentliche Argument zur Irrelevanz dieses Aspektes liefert das IQWiG im Vorbericht selbst. Da das P450 Isoenzym 2C19 *„nur eine sehr untergeordnete Rolle bei der Aktivierung von Clopidogrel spielt, ist nicht davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Asiaten anders zu beurteilen ist als bei Kaukasiern. Im ungünstigsten Fall wäre rein theoretisch in der COMMIT-Studie eine geringfügige Effektunterschätzung für Clopidogrel hinsichtlich des Nutzens, aber auch des Schadens, möglich.“*

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

CHARISMA

Vom IQWiG wurde eine für die beschriebene Fragestellung relevante Subgruppenanalyse der CHARISMA Studie willkürlich ausgeschlossen. Auf S. 136 des Vorberichts (Diskussion) heißt es: *„Die häufig zitierte Subgruppenanalyse zur CHARISMA-Studie, die für Patienten mit früherem Myokardinfarkt unter Clopidogrel plus ASS eine Reduktion von vaskulären Ereignissen im Vergleich zur Monotherapie mit ASS beschreibt, kann, ungeachtet fehlender Zulassung für diese Indikation, nicht als Beleg für den Nutzen einer Kombinationsbehandlung bei chronischer KHK dienen. Es handelt sich um die Analyse einer Subsubgruppe, die zudem post-hoc definiert wurde.“* Dieses Beispiel illustriert auf eindruckliche Weise, wie inkonsistent das IQWiG mit der Frage von post-hoc

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

Analysen umgeht. Im Kontext der eigenen IQWiG Bewertung sind post-hoc definierte Analysen von Subgruppen die Regel, um mit fehlender statistischer Power einhergehende Evidenzlücken zu beschreiben. Bei der CHARISMA Studie wird allerdings genau dieses Vorgehen kritisiert und die Studie für die Bewertung überhaupt nicht in Erwägung gezogen.

Die beschriebene CHARISMA Analyse ist allerdings hoch relevant, da in dieser Subgruppenanalyse die langfristige Prognose von Patienten nach Myokardinfarkt untersucht wurde [11]. Die Patienten wurden nach den lange zuvor festgelegten Auswahlkriterien der CAPRIE Studie [1] ausgewählt und umfassten ein Kollektiv von 3,846 Patienten. Nach 30 Monaten hatten 8,3% der Patienten mit Placebo und 6,6% der Patienten mit Clopidogrel den primären Endpunkt erlitten (HR 0,774 [95%KI 0,613-0,978], $p=0,031$). Die absolute Risikoreduktion vergrößerte sich von Tag 0 bis zum Endpunkt nach 30 Monaten zusehends. Dagegen reduzierte sich die Zahl der Blutungen mit zunehmender Zeit. Zwar wurden in der Publikation von Bhatt [11] nur Daten für die Gesamtgruppe von Patienten nach CAPRIE Kriterien gezeigt, man sieht aber schon nach Tag 60 einen deutlichen Abfall der Blutungskomplikationen unter Clopidogrel, der nach 270 Tagen ein Plateau erreicht auf dem er sich von Placebo (ASS) nicht mehr unterscheidet. Ein Einschluss der CHARISMA Analyse ist daher sinnvoll, zumal das IQWiG wie oben beschrieben an anderer Stelle desselben Berichts extensiv die Ergebnisse von post-hoc definierten Subgruppenanalysen in die Bewertung einfließen lässt.

CREDO

Über mehrere Seiten wird über die Sinnhaftigkeit des Einschlusses der CREDO Studie geschrieben, obgleich diese Studie in ihrer eigentlichen Anlage keine Studie zum Thema AKS (kein Einschlusskriterium) ist. Darüber hinaus wird diese Studie als Anlass genommen über ein potentiell Fehlverhalten des Herstellers zu spekulieren. Wie sich aus Anlage D des Berichtes erschließt, wurden alle Anfragen des IQWiG in Bezug auf CREDO ausführlich beantwortet. Bezüglich der offenen Fragen verwiesen wir mehrfach an den Principle Investigator und Erstautor der Publikation der CREDO-Ergebnisse Prof. Steinhubl. Offensichtlich wurde seitens des IQWiG nicht einmal ein Kontaktversuch unternommen, sondern die Studie unter Verweis auf den nicht vorliegenden Abschlussbericht aus der Bewertung willkürlich herausgenommen.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Mehrere für die Beantwortung der Fragestellung des Berichts relevante Evidenz-Quellen werden nicht berücksichtigt. Diese werden im Folgenden aufgeführt:

3.1 Nicht berücksichtigte systematische Reviews

Keller et al, Cochrane Review 2007 [12]:

Basierend auf einer hochqualitativen systematischen Literatursuche, die dieselben Datenbanken wie die Suchstrategie des IQWiG (siehe S. 8/9 Vorbericht) einsetzte, erfolgte Mitte Juli 2007 die Publikation eines Reviews der Cochrane Gruppe zum vergleichbaren Thema „Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease“ [12]. Die hohen Qualitätskriterien sowie Unabhängigkeit der Cochrane Gruppe sind international in der Fachwelt als Standards anerkannt. Auch die Autoren dieses Reviews kommen zu dem Schluss, dass für Clopidogrel zusätzlich zu ASS ein Zusatznutzen bei akutem NSTEMI-AKS belegt ist. Im Gegensatz zum IQWiG Vorgehen finden die Autoren:

- a) Die CHARISMA Studie wird nach sorgfältiger methodischer Überprüfung in die Bewertung eingeschlossen. Ein Ausschluss des IQWiG ist – vor dem Hintergrund der vom IQWiG selbst erfolgten Aufspaltung seines ursprünglichen Bewertungsauftrags zu „Clopidogrel“ – insofern

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

nicht nachvollziehbar. Immerhin erfolgte bemerkenswerter Weise im Cochrane Review eine meta-analytische Bewertung von CHARISMA gemeinsam mit CURE.

- b) Aus Public Health Perspektive wird bei der hohen Prävalenz der Atherothrombose selbst ein numerisch kleiner Benefit als nützlich gesehen. Neue Studiendaten werden aus den bestehenden Studien für ausreichend gesehen, d.h. es wird keine Forderung nach neuen Studien erhoben respektive „fehlende Evidenz“ moniert.
- c) Es wird eine klare Unterscheidung in akute atherothrombotische Ereignisse (wie das AKS) getroffen, die es von einer mehr chronischen Phase abzugrenzen gilt. Dies entspricht der medizinisch sinnvollen Forderung nach einer einheitlichen Bewertung der chronischen Phase nach erfolgter akuter Therapie des STEMI bzw. NSTEMI-AKS.

3.2 Nicht berücksichtigte Metaanalysen

Es ist nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG CHARISMA und CREDO nicht im Rahmen von Metaanalysen berücksichtigt. Diese Nichtberücksichtigung steht im Gegensatz zu aktuellen Publikationen, die unabhängig voneinander zu einem identischen Ergebnis kommen. Fazit beider Metaanalysen ist, dass die Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS der Monotherapie mit ASS überlegen ist:

Bowry et al. 2008 [13]

Bowry et al. 2008 [13] kommen zum Schluss, dass die Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit Aspirin im Vergleich zur Aspirin-Monotherapie die Wahrscheinlichkeit für schwere koronare Ereignisse und tödlich oder nichttödlich verlaufende Myokardinfarkte bei Patienten mit AKS oder Patienten, die sich einer PCI unterziehen, signifikant reduziert. Die Autoren schlussfolgern auch, dass dies auf Kosten eines signifikanten Anstiegs des Blutungsrisikos geschieht. Die Autoren sehen für die Patientengruppe mit AKS einen Nettonutzen und bestätigen die Leitlinienempfehlungen der deutschen und europäischen Fachgesellschaften für eine Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS für bis zu 12 Monate [14, 15, 34].

Helton et al. 2007 [16]

In einer weiteren Metaanalyse fassten Helton et al die Studien CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT und CHARISMA zusammen, um den zusätzlichen Nutzen einer Clopidogrelgabe in Kombination zu ASS zu untersuchen [16]. Patienten in CURE, CREDO und COMMIT erhielten eine Aufsättigung von 300 mg, die anderen Patienten nicht. Dabei war die Gesamtmortalität, die kardiovaskulären Mortalität, der Myokardinfarkt, und Schlaganfall gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert (siehe Tabelle). Schwere Blutungen (major bleeding) waren signifikant häufiger, tödliche Blutungen hingegen nicht unterschiedlich.

nach [16]	Plazebo (%)	Clopidogrel (%)	OR [95%KI]	p-Wert
Gesamtmortalität	6,7	6,3	0,94 [0,89-0,99]	0,026
Myokardinfarkt	3,3	2,7	0,82 [0,75-0,89]	< 0,0001
Schlaganfall	1,4	1,2	0,82 [0,73-0,93]	0,002
Major Blutungen	1,3	1,6	1,26 [1,11-1,41]	< 0,0001
Tödl. Blutungen	0,27	0,28	1,04 [0,76-1,43]	0,79

3.3. nicht berücksichtigte andere Health Technology Assessment (HTA) Berichte

Main et al. NICE-HTA 2004 [17]

Bereits 2004 erfolgte vom NICE eine Bewertung zum Einsatz von Clopidogrel plus ASS beim NSTEMI-AKS [17]. Die angewandte Methodik beinhaltete zum einen wie beim IQWiG ein systematisches Review und zum anderen eine ökonomische Bewertung. Letztere erfolgte auf der Basis einer vom NICE selbst erstellten, herstellerunabhängigen Modellierung. Die Bewertung des NICE, die im Wesentlichen – genau wie die des IQWiG - auf der CURE Studie beruht, zeigt unter anderem:

- a) Therapiedauer über 3 Monate führt zu einem großen Teil des Nutzens, es tritt aber ein weiterer geringerer aber zusätzlicher Nutzen über die nächsten 9 Monate auf. Auf der Basis des systematischen Reviews erfolgte aus den bekannten methodischen Gründen keine nicht-präspezifizierte Subgruppenanalyse. Über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten wurde so ein Nutznachweis positiv gesehen und eine Erstattung über den Zeitraum von 12 Monaten festgelegt.
- b) In der vom IQWiG methodisch derzeit noch nicht durchführbaren Kosten-Nutzenbewertung konnte das NICE die Kosteneffektivität verschiedener Therapie-Zeitdauern untersuchen. Dies erfolgte mit einem eigenen, herstellerunabhängigen Modell des NICE. Es wurden insbesondere die Zeiträume 1, 3, 6 und 12 Monate Clopidogreltherapie untersucht. Dabei zeigten sich die Kombinationstherapie mit Clopidogrel über die gesamte Studiendauer mit 6078 Pfund/pro QALY für UK als kosteneffektiv.

Da die Modellierung in der Regel länderspezifische Anpassungen macht, können o.g. Werte der ökonomischen Evaluation nur bedingt übertragen werden. Es liegen jedoch sowohl für NSTEMI-AKS als auch für STEMI deutsche, publizierte Modellierungen vor. Diese bestätigen für Deutschland die sehr gute Kosteneffektivität von Clopidogrel (auf der Basis von gewonnenen Lebensjahren, i.e. klinischen Endpunkten und nicht QALYs):

- b1) bei STEMI: auf der Basis von CLARITY 92 € pro gewonnenem Lebensjahr (bzw. auf der Basis von COMMIT 4144 € pro gewonnenem Lebensjahr) [18]
- b2) bei NSTEMI-AKS: auf der Basis von CURE 3113 € pro gewonnenem Lebensjahr [19]

Dies sind bemerkenswerter Weise bei 12 Monaten Therapiedauer für STEMI und NSTEMI-AKS jeweils im Vergleich zu vielen anderen Therapien sehr kosteneffektive Werte – das gilt auch für Deutschland.

3.4. Nicht-Berücksichtigung von Studiendaten niedrigeren Evidenzgrades

Bei fehlender Evidenz aus randomisierten Studien, die aus ethischen Erwägungen z.T. auch gar nicht durchführbar sind, liefern Studien eines geringeren Evidenzgrads (z.B. nicht-randomisiert) und Registerdaten entscheidende Hinweise zum Nutzen einer Therapie insbesondere für Hochrisikopatienten. Zum anderen spiegeln die Daten aus Registern in besonderem Maße die Versorgungsrealität wider.

Die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist in der Praxis hoch relevant – Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko werden in der Regel von RCTs ausgeschlossen, ohne dass sie gegen die Ein- und Ausschlusskriterien verstoßen: So analysierten Steg und Kollegen das Patientenkollektiv des GRACE Registers (Global Registry of Acute Coronary Events) im Hinblick auf einen etwaigen Selektionsbias von Patienten für den Einschluss in randomisierte Studien [20]. Unter den Registerteilnehmern von GRACE waren unter anderem Prüfzentren der randomisierten kontrollierten Studien ASSENT [21], GUSTO V [22] und DANAMI 2 [23]. Die 8.469 Patienten wurden für die Analyse in drei Gruppen eingeteilt: (A) Teilnahme an einer der 3 Studien möglich und erfolgt

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

(n=953), (B) Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der RCTs erfüllten, aber nicht in die Studie aufgenommen worden waren (n=4.669) und (C) Patienten, die gegen die Ein- und Ausschlusskriterien verstießen und daher nicht an der Studie teilnehmen konnten (n=2.847). Es stellte sich heraus, dass die Teilnehmer an den Studien (Gruppe A) das niedrigste kardiovaskuläre Risiko (gemessen an den Basischarakteristik oder am GRACE Score [24]) hatten im Vergleich zu den beiden anderen Patientengruppen (ausgeschlossene Patienten > nicht eingeschlossene Patienten). Darüber hinaus war die Krankenhausmortalität in der Gruppe der Teilnehmer mit 3,6% niedriger als bei den Nicht-Teilnehmern (7,1%) und den ausgeschlossenen Patienten (11,4%; $p < 0,001$). Dieses Beispiel zeigt, dass ein Trend zum Ausschluss von Hochrisikopatienten besteht, obwohl dies im Studienprotokoll nicht beabsichtigt ist.

Das Dilemma einer z.T. eingeschränkten Übertragbarkeit von RCT's auf den Behandlungsalltag, verursacht durch enge Ein- und viele Ausschlusskriterien, kann nur durch die Einbeziehung weiterer Evidenz gelöst werden. Daher fordern wir auch Studiendaten niedrigeren Evidenzgrades in die Nutzenbewertung einzubeziehen, um den Benefit von Clopidogrel unter Praxisbedingungen bewerten zu können.

ACOS-Register [25-27]

Das ACOS (Akutes Coronarsyndrom-) Register liefert für die Einordnung der RCT Daten in die klinische Praxis entscheidende Hinweise und behebt zumindest zum Teil den im Vorbericht häufig gefundenen Befund, dass die RCTs nicht in Versorgungsstudien eingebettet waren, bzw. dass über die Charakteristika der nicht eingeschlossenen Patienten nicht berichtet wurde.

So wurde die Daten von CURE, COMMIT und CLARITY in Deutschland im ACOS Register verifiziert. Die Daten wurden für STEMI und NSTEMI getrennt publiziert.

- NSTEMI-AKS: Von 4290 Patienten mit NSTEMI wurden 2171 mit ASS alleine und 2199 mit der Kombination aus ASS mit Clopidogrel behandelt [27]. Die Mortalität als auch ein kombinierter Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem MI und nicht-tödlichen Schlaganfall war nach einem Jahr signifikant in der Gruppe der Kombinationstherapie reduziert (uni- und multivariate Analysen). Effekte wurden vor allem in der Gruppe von Patienten mit PCI gesehen (Tod OR 0,51 [95%KI 0,33-0,77]; Kombiniertes Endpunkt OR 0,55 [95%KI 0,40-0,75]), während Patienten ohne PCI nicht signifikant von der Kombination profitierten (Tod OR 0,90 [95%KI 0,70-1,15]; Kombiniertes Endpunkt OR 0,90 [95%KI 0,73-1,11]).
- STEMI: In ACOS wurden ebenfalls 5886 Patienten mit STEMI (3795 mit und 2091 ohne Clopidogrel eingeschlossen) [26]. Die Ergebnisse wurden nach dem Propensity Score Verfahren adjustiert. Nach einem Jahr war die Mortalität bei Patienten mit Kombinationstherapie signifikant reduziert (OR 0,48 [95%KI 0,48-0,61]). Patienten mit PCI (n=2707) profitierten besonders stark (OR 0,38 [95%KI 0,23-0,62]) wie auch Patienten mit Fibrinolyse (n=1734, OR 0,53 [95%KI 0,32-0,87]). Die Reduktion bei Patienten ohne Reperfusionstherapie war mit einer OR von 0,96 nicht signifikant reduziert. Blutungskomplikationen wurden in dieser Analyse nicht berichtet.

Die Daten aus dem ACOS-Register untermauern den einheitlichen Nutzen der Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS bei NSTEMI-AKS und STEMI für die Dauer von 12 Monaten.

3.5. Nicht-Berücksichtigung von Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften

Das Bewertungsergebnis des IQWiG steht teilweise in eindeutigem Gegensatz zu den einschlägigen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Im Fazit des Berichts heißt es für NSTEMI: „die optimale Zeitdauer für eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer optimierten Nutzen-Schaden-Bilanz ist insgesamt unklar (...)“, für STEMI „gibt es keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Aufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

als die Behandlung mit ASS allein.“ Die hochrangigen aktuellen evidenzbasierten Leitlinien schlussfolgern und empfehlen dies anders:

1. ESC-NSTEMI Guidelines, 2007: Bassand JP, et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 28:1598–1660 [14].
2. ESC-STEMI Guidelines, 2008: Van de Werf F: New ESC Guidelines (2008): Acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation (STEMI). ESC Jahrestagung, München ; <http://resources.escardio.org/Webcast/ESC%2D2008/2412/> [15].

Beide aktuelle Leitlinien empfehlen für das akute Koronarsyndrom (NSTEMI oder STEMI) unabhängig vom spezifischen Behandlungsregime eine Therapie mit Clopidogrel plus ASS eine Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten. Leitlinien sind Empfehlungen von Fachgesellschaften und als Expertenempfehlung haftungsrechtlich für die behandelnden Ärzte relevant.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Inkongruenzen zwischen Vorbericht und Berichtsplan

Der Vorbericht weicht an verschiedenen Stellen von der im Berichtsplan in der Version 2.0 vom 13.03.2008 dargestellten Methodik ab. Einige dieser Punkte werden als Abweichungen explizit benannt (S. 14/15 Vorbericht), jedoch werden nur wenige dieser Änderungen adäquat begründet.

Separate Analyse von NSTE-AKS und STEMI

Der Berichtsplan in seiner Version 2.0 vom 13.03.2008 weist keine spezifische Analyse von STEMI auf der einen und NSTE-AKS auf der anderen Seite aus. Auch im Vorbericht in der Version 1 vom 22.09.2008 wird NSTE-AKS und STEMI nur als Deskription des AKS genannt, nicht aber eine separierte Analyse. Dieser Fehler zieht sich wie ein roter Faden durch den ganzen Bericht und stellt die Schlussfolgerungen im Hinblick auf die im Berichtsplan formulierte Zielsetzung in Frage.

Unterschiedlich Nutzenbewertung für die Dauer der Clopidogreltherapie nach NSTE-AKS und STEMI

Das IQWiG bestätigt den Nutzen der Langzeittherapie mit Clopidogrel plus ASS bei NSTE-AKS, sieht hingegen den Nutzen bei Patienten nach STEMI anders und bestätigt den Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS nur für die Dauer des stationären Aufenthaltes. Dies macht aus mehreren Gründen keinen Sinn:

NSTE-AKS und STEMI sind pathophysiologisch eng verbunden und unterscheiden sich in der Quantität der Okklusion, nicht aber qualitativ [28-31]. So sind die Übergänge beim AKS zwischen Instabiler Angina pectoris (IA), nicht Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und STEMI fließend; die Unterscheidung beruht rein auf quantitativen Unterschieden im Labor bzw. im EKG in der Akutphase (d.h. wie viel Myokardgewebe ist wo untergegangen). Beiden Diagnosen liegt allerdings dieselbe Grunderkrankung der Koronaren Herzerkrankung, einer Lokalisation der Atherothrombose zugrunde. Die Therapie besteht bei STEMI und NSTE-AKS deshalb auch einheitlich darin, die Thrombozyten-aktivierung und –aggregation zu hemmen.

Dementsprechend empfehlen auch die Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) die Kombination von Clopidogrel plus ASS einheitlich nach NSTE-AKS und STEMI für mindestens 12 Monate fortzuführen [14, 15]. Würde in der Pathophysiologie der

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

Thrombozytenhemmung bei STEMI und NSTEMI ein Unterschied bestehen würde, es folglich bei ASS eine unterschiedliche Dosierung und Therapiedauer geben.

Deswegen gibt es keine Argumente, warum nach der Akutphase des stationären Aufenthaltes der Nutzen von Clopidogrel plus ASS nach NSTEMI-AKS und STEMI unterschiedlich bewertet werden, v. a. da das IQWiG den Nutzen der Langzeittherapie mit Clopidogrel plus ASS beim NSTEMI-AKS anerkennt.

Die Festlegung eines Zusatznutzens einer kombinierten Therapie mit Clopidogrel plus ASS nur während des stationären Aufenthaltes nach STEMI steht ferner im Gegensatz zur europaweit erteilten Zulassung. Aufgrund der vorliegenden Daten zu CLARITY und COMMIT wurde von der europäischen Zulassungsbehörde im Jahre 2007 die Zulassung für Clopidogrel in Kombination mit ASS bei akutem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung erteilt. Im Zulassungstext wird unter Absatz 4.2. Art und Dauer der Anwendung folgende Therapiedauer empfohlen: *„Die Kombinationstherapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht.“* Die EMA hat die Therapiedauer somit vollkommen unabhängig von der Dauer des stationären Aufenthaltes festgelegt. Die EMA berücksichtigt damit offensichtlich und korrekterweise auch die Tatsache, dass eine Definition der Therapiedauer anhand der Dauer des stationären Aufenthaltes nicht nachvollziehbar ist. Die Dauer des stationären Aufenthaltes ist von vielen Faktoren abhängig, die nichts mit der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern zu tun haben. Als Beispiel sei hier eine im Krankenhaus erworbene pulmonale Infektion genannt. Sie führt zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Generell besteht der Trend die Hospitalverweildauer durch frühzeitige Verlegung in eine Rehaklinik zu verkürzen. Insgesamt ergibt sich eine Gesamtdauer der Versorgungszeit (Akutklinik, Verlegungszeit und Rehadauer) von 40,9 Tagen [32]. In einer Untersuchung von Schindler-Lang [33] war die durchschnittliche Liegedauer in der Akutklinik bei Myokardinfarkt 9,6 Tage. Im Vergleich STEMI und NSTEMI war die Liegedauer beim STEMI deutlich verlängert.

Die Fokussierung der Studiendesigns von CLARITY und COMMIT auf die ersten 4 Wochen ist auch damit zu erklären, dass ein Großteil der Patienten nach primär nicht invasiver Therapie im weiteren Verlauf invasiv untersucht wird und hierbei in den allermeisten Fällen ein Stenting erfolgt. Nach Stenting besteht eine nachdrückliche Evidenz für eine duale Plättchenhemmung.

Die primäre PCI wird von den Leitlinien [34] für Patienten mit STEMI innerhalb der ersten 2 Stunden empfohlen. Häufig wird die Einlage eines Stents vorgenommen und ist bei geeigneter Läsion eine Standardmaßnahme [34]. In Deutschland erfolgt eine Stentimplantation bei etwa 80 Prozent aller Koronarinterventionen [35]. In Fällen in denen die Koronarangiographie in kurzem zeitlichen Abstand zum Infarkt ereignis erfolgt, wird ebenfalls in einem hohen Prozentsatz gestentet. Die Frage der Langzeitbehandlung eines STEMI ist daher in der Praxis untrennbar mit der Frage der antithrombozytären Therapie bei Stenteinlage verbunden. Die am meisten gefürchtete Komplikation nach Stentimplantation ist die akute, subakute oder späte Stentthrombose, die – vor allem wenn sie nach der Entlassung auftritt – häufig zum Tode führt. Bei einer Basistherapie mit ASS ist die zusätzliche Gabe von Antikoagulantien (Heparin, Marcumar) als nicht ausreichend wirksam [36], sodass zunächst Koronarstents nur in Notfallsituationen (Dissekat mit drohendem, akuten Gefäßverschluss) eingesetzt wurden. Erst die duale Plättchenhemmung, das heißt die Kombination von ASS mit einem Thienopyridinderivat ermöglichte die heute hohen Erfolgsraten für eine Stentimplantation.

Das zunächst ausschließlich verfügbare Thienopyridinderivat Ticlopidin senkte in zwei randomisierten Studien als Kombinationstherapie zusätzlich zu ASS gegenüber der alleinigen Therapie mit ASS die Rate kardiovaskulärer Ereignisse signifikant von 3,9 auf 0,8% [37], bzw. 3,6 auf 0,5% [36]. Es gibt keine randomisierten Doppelblindstudien zum Wirkungsnachweis einer ASS-Clopidogrel-Kombinationstherapie nach Stentimplantation im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie; sie wären aufgrund des heutigen Wissensstands zur überlegenen Wirksamkeit der Thienopyridin-

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

Kombinationstherapie aus ethischen Gründen nicht mehr durchführbar [38]. Die Kombination ASS plus Ticlopidin vs. ASS plus Clopidogrel wurde in drei weiteren randomisierten Studien und mehreren Registern sowie Metaanalysen an 13.062 Patienten mit der Standardtherapie Ticlopidin plus ASS verglichen: Zwischen beiden Kombinationstherapien ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen (0,9 bis 9,1 Prozent für ASS plus Ticlopidin und 1,2 bis 6,2 Prozent für ASS plus Clopidogrel). Im Vergleich zur erstgenannten Kombination war die Verträglichkeit von ASS mit Clopidogrel signifikant besser [39-45]. Unter dualer Plättchenhemmung beträgt heute die Rate an Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents circa ein Prozent [46]. Durch die Selektivität der Einschlusskriterien bleiben die Generation der Ticlopidin-ASS-Kombination als „missing link“ zwischen der ersten Generation der alleinigen ASS-Behandlung und der dritten Generation der Kombination von Clopidogrel mit ASS ausgespart und es entsteht fälschlich der Eindruck fehlender Evidenz. Dies ist bei der Überarbeitung zu berücksichtigen und zu korrigieren.

Vor diesem Hintergrund ist umso unverständlicher, warum es zum Thema Clopidogrelgabe nach PCI im Vorbericht auf S. 140 heißt: *„Aussagekräftige Studien zur Frage der Clopidogrelgabe nach (elektiver oder nichtelektiver) PCI sind aus der Literatur nicht bekannt. Allerdings ist die Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS in einer elektiven Situation bei Patienten ohne AKS auch nicht zugelassen.“*

Retrospektive Subgruppenanalysen, Einzelbewertung von Komponenten eines kombinierten Endpunktes, unterschiedliche Bewertung über den Verlauf einer Gesamtstudie

Das IQWiG nimmt nicht-zulässige retrospektive Subgruppenauswertungen (insbesondere nach Raucherstatus, Alter und Geschlecht), Einzelbetrachtungen von Komponenten eines kombinierten Endpunktes sowie für die CURE-Studie Einzelbewertungen unterschiedlicher Phasen des Studienverlaufes vor. Dadurch kommt das IQWiG zu einer unterschiedlichen Nutzenbewertung für verschiedene Subgruppen in der CURE-Studie. Da die CURE-Studie trotz ihrer Größe nicht auf Subgruppenanalysen ausgelegt war und damit auch nicht die statistische Power für solche Untersuchungen hat, haben diese retrospektiven Analysen letztlich allenfalls hypothesengenerierenden Charakter.

Durch die Analyse einzelner Komponenten des kombinierten primären Endpunktes in CURE kommt das IQWiG zu dem Fazit, dass der Nutzen der Kombinationsbehandlung in der Indikation NSTEMI-AKS vorliegt. Es bezieht sich aber dabei auf die Reduktion der Myokardinfarktrate. Explizit heißt es: *„Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Gesamtsterblichkeit reduziert.“* Die präspezifizierten co-primären Endpunkte der Studie (1. erstes Auftreten einer Komponente der Kombination aus kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; 2. wie in 1. zuzüglich refraktäre Ischämie) werden ignoriert und separat als Einzelkomponenten betrachtet. Dies ist aus methodischer Sicht nicht statthaft. Die Power der Studie reicht trotz ihrer Größe (n= 12.562 Patienten) nicht aus, Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Inzidenz der einzelnen Endpunkte allein nachzuweisen.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass die heute insbesondere beim STEMI überlegene Therapie der primären perkutanen Koronarintervention (PPCI) sowie die dringliche perkutane Koronarintervention (PCI) bei NSTEMI-AKS ist nicht bewertet worden sind [14, 15], da sie die in den bewerteten Studien so nicht zum Einsatz gekommen sind. Insbesondere die Therapiedauer nach Implantation von Medikamenten-freisetzende Stents = Drug Eluting Stents, DES im Rahmen eines AKS ist nicht Gegenstand der IQWiG-Bewertung.

Ebenfalls nicht bewertet wurde der Nutzen der Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS nach elektivem Stenting (unbeschichtete Stents = Bare metal Stents, BMS und die Medikamenten-freisetzende Stents = Drug Eluting Stents, DES)

Damit bildet die IQWiG-Bewertung nur einen Ausschnitt der therapeutischen Anwendung der Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS ab.

Weitere methodische Aspekte:

Artifizielle Definition der Einschlussgrenzen

In keiner Weise wissenschaftlich begründet wird auch die Erweiterung um Studien mit einem überwiegenden Teil (> 80%) an Patienten mit NSTEMI-AKS bzw. STEMI. Diese Schwelle von 80% wird eigenmächtig und vollkommen willkürlich festgelegt und nicht sachlich begründet. Bestes Beispiel für die Willkürlichkeit der Festlegung ist die in diesem Kontext relevante CHARISMA Studie (s.u.). Ein weiteres Beispiel ist der Umgang mit der COMMIT Studie für die Indikation NSTEMI. Bei der Mehrzahl der Patienten in COMMIT (87%) lag ein STEMI vor. Die Gruppe der Patienten mit NSTEMI liegt damit bei etwa 13%. Aufgrund der Studiengröße übersteigt die Zahl der Patienten in dieser Subgruppe jedoch die Patientenzahl anderer Studien deutlich (COMMIT NSTEMI etwa 3000 Patienten, Studiengröße Dogan [47] 78 Patienten, Sulimov [48] 107 Patienten). Dieses Beispiel illustriert erneut wie willkürlich diese artifizielle Grenze von > 80% ist. Gerade die Zusammenführung von Evidenz aus verschiedenen Studie mit dem Ziel des Nachweises eine möglichen Effektes ist Stärke der Metaanalysen und es bleibt unverständlich, warum das IQWiG dieses hochwertige, im Methodenpapier wie im Berichtplan ausdrücklich vorgesehene und ansonsten von ihm auch gern verwendete Instrument ungenutzt lässt und so Evidenz aus RCTs mit hoher Fallzahl unberücksichtigt lässt.

Bewertung der Nutzen-Schaden-Bilanz

Die Blutungskomplikationen werden im Vorbericht mit dem Wort Schaden assoziiert. Grundsätzlich spricht das IQWiG von einer Nutzen-Schaden-Bilanz oder Nutzen-Schaden-Relation. Die Verwendung dieser Nomenklatur ist weder zielführend noch allgemein etabliert. Das deutsche Arzneimittelgesetz beschreibt die Bewertung der positiven therapeutischen Wirkung eines Arzneimittels im Verhältnis zum Risiko mit dem Begriff Nutzen-Risiko-Verhältnis (§4 Absatz 28), der auch im angelsächsischen Sprachgebrauch (Benefit-Risk-Assessment) üblich ist [49]. Die EMEA verwendet in ihrem Report zur Evaluierung des Nutzen und Risikos im Zusammenhang mit der Einreichung neuer Arzneimittel ebenfalls den Begriff *Benefit-Risk-Assessment* [50].

Für die Beurteilung der Nutzen-Risiko-Verhältnisses wurden methodisch inadäquat lediglich die nach Effizienzkriterien ausgewählten Zulassungsstudien CURE; CLARITY, COMMIT herangezogen und diese darüber hinaus pathophysiologisch ungerechtfertigt getrennt nach NSTEMI-AKS und STEMI bewertet. Insbesondere für Blutungskomplikationen und deren zeitlichen Verlauf ist diese limitierte Datenbasis jedoch nicht ausreichend. Wie bereits oben ausgeführt kommen unabhängig voneinander durchgeführte Metaanalysen unter Einbeziehung einer sehr viel breiteren Studienbasis zum Ergebnis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses innerhalb des von den Fachgesellschaften empfohlenen Behandlungszeitraumes von bis zu einem Jahr. Insbesondere eine Subgruppenanalyse der CHARISMA Studie von Bhatt [11] liefert hier wichtige Daten zur Abnahme des Blutungsrisikos im zeitlichen Verlauf. Auch das Methodenpapier des IQWiG fordert für die Bewertung des „Schadenspotentials“ auf Seite 35-36 [4] die Berücksichtigung der gesamten Evidenz und nicht nur von RCTs, so dass hier eine methodische Inkonsistenz und eine Abweichung nicht nur von den Standards der EbM, sondern auch von der Selbstverpflichtung der IQWiG-eigenen Methodik vorliegt.

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

In der Analyse Absatz 6.1.1 (Seite 134) stellt der Vorbericht den Netto-Nutzen von Clopidogrel in Frage.

Rein numerisch überwog die Rate der verhinderten vaskulären Ereignisse die der verursachten schweren Blutungskomplikationen. Aufgrund der absoluten Risikoreduktion von 2,1% (bezogen auf den ersten primären Endpunkt) und der absoluten Risikozunahme von 1,0% (bezogen auf schwere Blutungskomplikationen) stellt sich bei der individuellen Therapieentscheidung dennoch die Frage nach dem Netto-Nutzen.

Der Vorbericht geht in der Zusammenfassung nur auf den primären Endpunkt ein, der zweite Endpunkt mit einer absoluten Risikoreduktion von 2,3% wird nicht erwähnt. Der Studienbericht unterscheidet zwischen schweren Blutungskomplikationen (1,60% Clopidogrel vs. 1,03% Placebo, ARR von 0,57%, $p=0,0053$) und den lebensbedrohlichen Blutungen (2,16 % Clopidogrel vs. 1,78 % Placebo; AAP 0,38 %, $p=0,1251$). In der Publikation zu CURE sind die lebensbedrohlichen Blutungen ein Teil der schweren Blutungskomplikationen. Betrachten man den Nutzen sowohl aus dem ersten als auch dem zweiten primären Endpunkt heraus gegenüber dem Risiko des Auftretens schwerer Blutungskomplikationen (ARR 0,57), so besteht immer noch ein klarer Netto-Nutzen.

In der Betrachtung des Zeitverlaufs (6.1.2, Seite 135) werden die Daten zur CURE Studie nur unzureichend dargestellt. Anders als im Vorbericht geschrieben,

....Aus den von Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Unterlagen ergab sich, dass rein numerisch der Nutzen hinsichtlich vaskulärer Ereignisse nahezu vollständig bereits nach 90 Tagen gegeben war,...

zeigt Clopidogrel einen über den Tag 90 hinausgehenden Nutzen für den ersten primären Endpunkt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven und die Tabelle (11.1.1) 2 (Seite 72, 74) des Studienberichts zeigen, dass der Nutzen über den Tag 90 hinausgeht. Sowohl aus dem Studienbericht als auch aus den Publikationen ist nicht ersichtlich, dass – wie das IQWiG schreibt:

...die Rate der schwerwiegenden Blutungskomplikationen auch nach diesem Zeitpunkt noch relevant zunahm.

Ein substantieller Nutzen wird auch nach 3 Monaten erreicht, welches sich in den entscheidenden Leitlinien für das AKS widerspiegelt.

PD Dr. med. W. Dieter Paar

Dr. med. Markus Schwertfeger

Dr. med. Ludger Rosin

Literatur

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
2. Montori, V.M., et al., *Validity of composite end points in clinical trials*. *BMJ*, 2005. **330**(7491): p. 594-6.
3. IQWiG. *Berichtsplan "Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom"*. 2008 [cited 2008 2008/10/20]; http://www.iqwig.de/download/A04-01B_Berichtsplan_Version_2_0_Clopidogrel_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
4. IQWiG. *Allgemeine Methoden Version 3.0 vom 27.05.2008*. 2008 [cited 2008 2008/10/20]; http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
5. Peters, R.J., et al., *Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study*. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1682-7.
6. Chan, F.K., et al., *Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(3): p. 238-44.
7. Ng, F.H., et al., *Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **19**(3): p. 359-65.
8. Tebbe, U., et al., *[Reduction of in-hospital mortality and improved secondary prevention after acute myocardial infarction. First results from the registry of secondary prevention after acute myocardial infarction (SAMI)]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. **132**(30): p. 1559-66.
9. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group, *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients*. *Lancet*, 1994. **343**(8893): p. 311-22.
10. Rossi, P. and L. Bolognese, *Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. Urochinas per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group*. *Am J Cardiol*, 1991. **68**(6): p. 585-92.
11. Bhatt, D.L., et al., *Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(19): p. 1982-8.
12. Keller, T.T., A. Squizzato, and S. Middeldorp, *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD005158.
13. Bowry, A.D., M.A. Brookhart, and N.K. Choudhry, *Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events*. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(7): p. 960-6.
14. Bassand, J.P., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(13): p. 1598-660.
15. van De Werf, F. and et. al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of ST-segment elevation acute coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2008: p. in print (<http://resources.escardio.org/Webcast/ESC%2D2008/2412>).
16. Helton, T.J., et al., *Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials*. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007. **7**(4): p. 289-97.
17. Main, C., et al., *Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation*. *Health Technol Assess*, 2004. **8**(40): p. iii-iv, xv-xvi, 1-141.

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

18. Berg, J., et al., *Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials*. Clin Ther, 2007. **29**(6): p. 1184-202.
19. Bruggenjurgen, B., et al., *Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany*. Eur J Health Econ, 2006.
20. Steg, P.G., et al., *External validity of clinical trials in acute myocardial infarction*. Arch Intern Med, 2007. **167**(1): p. 68-73.
21. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. *Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction*. Lancet, 2001. **358**(9282): p. 605-13.
22. Topol, E.J., *Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial*. Lancet, 2001. **357**(9272): p. 1905-14.
23. Andersen, H.R., et al., *A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2003. **349**(8): p. 733-42.
24. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2345-53.
25. Zeymer, U., et al., *Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial*. Thromb Haemost, 2008. **99**(1): p. 155-60.
26. Zeymer, U., et al., *Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice*. Eur Heart J, 2006. **27**(22): p. 2661-6.
27. Zeymer, U., et al., *Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction*. Acute Card Care, 2008. **10**(1): p. 43-8.
28. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
29. Hamm, C.W., M. Bertrand, and E. Braunwald, *Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines*. Lancet, 2001. **358**(9292): p. 1533-8.
30. Davies, M.J., *The pathophysiology of acute coronary syndromes*. Heart, 2000. **83**(3): p. 361-6.
31. Anderson, J.L., et al., *ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(7): p. e1-e157.
32. Bruckenberger, E. *Herzbericht 2004 mit Transplantationschirurgie*. 2004 [cited 2008 17.10.2007]; Available from: <http://www.bruckenberger.de>.
33. Schindler-Lang, B.K. *Versorgung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom : ein Kooperationsmodell von zwei kardiologischen Praxen und einem Krankenhaus der medizinischen Schwerpunktversorgung*. 2007 [cited 2008 17.10.2008]; Available from: <http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=987917242>.
34. Hamm, C.W., *Leitlinien Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung*. Z Kardiol, 2004. **93**: p. 324-341.
35. van Buuren, F. and D. Horstkotte, *[21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of*

Stellungnahme sanofi-aventis vom 22.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A04-01B „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Version 1.0 vom 22.09.2008

- the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2004]. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(7): p. 383-7.*
36. Leon, M.B., et al., *A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators.* N Engl J Med, 1998. **339**(23): p. 1665-71.
 37. Hall, P., et al., *A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation.* Circulation, 1996. **93**(2): p. 215-22.
 38. Silber, S., et al., *Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation.* Deutsches Ärzteblatt, 2006. **103**(43): p. A2863-9.
 39. Bertrand, M.E., et al., *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS).* Circulation, 2000. **102**(6): p. 624-9.
 40. Muller, C., et al., *A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents.* Circulation, 2000. **101**(6): p. 590-3.
 41. Taniuchi, M., H.I. Kurz, and J.M. Lasala, *Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population.* Circulation, 2001. **104**(5): p. 539-43.
 42. Calver, A.L., et al., *Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents.* Am Heart J, 2000. **140**(3): p. 483-91.
 43. Moussa, I., et al., *Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation.* Circulation, 1999. **99**(18): p. 2364-6.
 44. Berger, P.B., *Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified?* Am Heart J, 2000. **140**(3): p. 354-8.
 45. Bhatt, D.L., et al., *Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(1): p. 9-14.
 46. Cutlip, D.E., et al., *Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials.* Circulation, 2001. **103**(15): p. 1967-71.
 47. Dogan, A., et al., *Effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy.* Am Heart J, 2005. **149**(6): p. 1037-42.
 48. Sulimov, V.A., et al., *[Effectiveness and safety of clopidogrel bisulfate in complex therapy of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation].* Kardiologija, 2006. **46**(7): p. 26-32.
 49. BGB, *Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631).* 2007.
 50. EMEA. *Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use.* 2008 [cited 2008 17.10.2008]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/brmethods/1540407enfin.pdf>.

A 1.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Autoren:

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

Thole, Henning

Wahler, Steffen, Dr.

Adresse:

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

VFA

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ (A04-01B)

Am 22. September 2008 wurde der Vorbericht zur Kombinationstherapie von Clopidogrel nach fast vierjähriger Bearbeitungszeit veröffentlicht. Wir begrüßen die Möglichkeit den Vorbericht kommentieren zu können.

Grundlegende methodische Kritik

Mangelnde Transparenz und Beteiligung

Die im Gesetz geforderte hohe Verfahrenstransparenz und angemessene Beteiligung der in §35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten wird vom IQWiG nach wie vor nicht umgesetzt. Im Vorbericht finden sich weder Angaben dazu, welche Experten, Fachgesellschaften oder Patientengruppen bei der Erstellung des Berichtsplans einbezogen wurde, noch zu welcher Zeit oder zu welcher Thematik dies geschah. Es handelt sich demnach um ein optionales, selektives Vorgehen, das in höchstem Maße intransparent ist. Somit verstößt bereits der Berichtsplan gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Transparenz und Beteiligung.

Seite 1/4

Auch erfolgt die Veröffentlichung der Wortprotokolle der Anhörungen nicht zeitnah. In diesem Verfahren liegen zwischen Anhörungstermin und Veröffentlichung des Protokolls dreizehn Monate. Damit kommt dem Wortprotokoll die Bedeutung einer bloßen Pflichtübung zu.

Anforderungen an Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche

Wie in Stellungnahmen bereits mehrfach hingewiesen, schließt das Konzept der Evidence Based Medicine einen Einbezug der Evidenzklassen von II-V nicht aus. Im Gegenteil, bei fehlenden Daten oder der fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten zu erheben, ist das jeweils nächstrangige Evidenzniveau einzubeziehen.

Wenn die Nutzenbewertung lt. Methodenpapier zur Kosten-Nutzen-Bewertung so erfolgen soll, „dass eine ökonomische Bewertung möglich wird“¹ ist der ausschließliche Fokus auf RCTs nicht mehr haltbar. Daher ist nicht nachvollziehbar, warum die Ein- und Ausschlusskriterien wieder nur auf RCTs fokussieren.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind durch aktive Beteiligung der im GKV-WSG genannten Gruppen zu definieren. Dies

¹ IQWiG: Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung, Version 1.1 vom 09.10.2008, Seite 26.

kann im Rahmen eines Scopings erfolgen. Eine inhaltliche Bearbeitung des Auftrages ist erst danach möglich.

Verstoß gegen internationale Maßstäbe

Es hat weitere nachträgliche Änderungen des Berichtsplans – zusätzlich zu den zwei Amendments – gegeben. Um einen Bias im Sinne von „data driven questions“ hier auszuschließen, hätten alle diese Änderungen begründet werden müssen.

Für Änderungen an Protokollen gibt es internationale Maßstäbe wie das Cochrane-Handbook² und die ICH-Leitlinien^{3,4}. Sowohl Cochrane-Handbook als auch ICH-Leitlinien warnen vor Änderungen von Berichtsplänen in laufenden Verfahren und den damit möglichen BIAS und „data driven questions“.

Seite 2/4

Änderungen am Berichtsplan sind insbesondere in Bezug auf folgende Fragen zu begründen:

- Was ist der Grund für die Änderung?
- Erfolgt die Änderung, nachdem man bereits Daten aus den Studien kennt und die eine Beeinflussung darstellen, oder ist der Grund, dass etwas vergessen wurde?
- Passt die Suchstrategie weiterhin zur Fragestellung? (v.a. wenn die initiale Suche bereits durchgeführt wurde.)
- Ist die Datensammlung an die modifizierte Fragestellung angepasst?

Es ist davon auszugehen, dass nach einer Bearbeitungsphase von vier Jahren bereits tiefgehende Erkenntnisse zur Evidenz vorliegen. Es ist daher von einem BIAS auszugehen.

Somit ist bereits die Basis des vorliegenden Vorberichts methodisch bedenklich und erfüllt die gesetzlichen Anforderungen nicht.

² Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 4.6, S. 63-64
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>,
(Zugriff: 20.10.08, 16:00 Uhr)

³ ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice, Absatz 1.45, S. 10
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (Zugriff: 20.10.08,
16:00 Uhr)

⁴ ICH E8: General Considerations for clinical trials, Absatz 3.2.3, S. 13,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf> (Zugriff: 20.10.08,
16:00 Uhr)

Inhaltliche Kritik

Willkürliches Einschlusskriterium für Studien

Die Erweiterung um Studien mit einem überwiegenden Teil an Patienten mit NSTEMI-AKS bzw. STEMI ist ohne Begründung erfolgt.⁵ Die Festlegung des Schwellenwertes von 80% als Einschlusskriterium ist willkürlich und sachlich nicht begründet.

Fehlende Berücksichtigung von Registerstudien

Im Hinblick auf die externe Validität sind Register- oder Beobachtungsstudien von großer Bedeutung. So hat auch der G-BA in seiner Verfahrensordnung festgelegt, dass für die Qualitätsbewertung der Unterlagen die Studienqualität und die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität entscheidend sind. (§18 Abs. 5) Auch das Sachverständigenratsgutachten verweist darauf, dass der Nutzenbegriff über die absolute Wirksamkeit (efficacy) von Verfahren der Gesundheitsversorgung hinausgeht.⁶ Darüber hinaus wurde die Frage der Übertragbarkeit auch auf dem 2. Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen am 21. Oktober 2008 in Berlin diskutiert. Auch hier wurde mehrfach betont, dass die gesamte Studienlandschaft in eine Bewertung einzubeziehen ist und inhaltlich bewertet werden muss. Ein systematischer Ausschluss von Evidenz führt zu einer Blickverengung, die der Bedeutung der Nutzenbewertung nicht gerecht wird.

Seite 3/4

Gerade für die vorliegende Fragestellung stehen Register zur Verfügung: GRACE-Register (Global Registry of Acute Coronary Events); ACOS Register⁷.

Es ist daher unverständlich, warum die zur Verfügung stehenden Erkenntnisse nicht in die Bewertung eingegangen sind.

⁵ Vorbericht Seite 15.

⁶ Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 570. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Startseite.htm>, Zugriff 12.07.07 16 Uhr.

⁷ Zeymer U, Gitt AK, Zahn R, Junger C, Bauer T, Koth O, Heer T, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2008;10:43-48.

Zeymer U, Gitt AK, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O, Bauer T, Mark B, Zahn R, Gottwik M, Senges J. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J*. 2006;27:2661-2666.

Zeymer U, Gitt A, Junger C, Bauer T, Heer T, Koeth O, Mark B, Zahn R, Senges J, Gottwik M. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. *Thromb Haemost*. 2008;99:155-160.

Fehlende Berücksichtigung von Meta-Analysen

Auch Meta-Analysen, die einen höheren Evidenzgrad als RCTs haben können, werden vom IQWiG systematisch nicht berücksichtigt. Und dies obwohl sie für die vorliegende Fragestellung zur Verfügung stehen.⁸

Missachtung relevanter Studien

Die Übertragbarkeit der COMMIT⁹-Studie wird vom IQWiG mit Hinweis auf die Durchführung ausschließlich an chinesischen Patienten angezweifelt, obwohl es keine wissenschaftlichen Hinweise dafür gibt.

Im Gegenteil, in anderen IQWiG-Berichten werden Studien aus China als Grundlage für die Bewertung der Therapiesicherheit genutzt. So werden die Studien Chan 2005 und Ng 2004 im Bericht zu Monotherapie mit Clopidogrel vom IQWiG herangezogen.¹⁰

Seite 4/4

Dieses völlig inhomogene und willkürliche Vorgehen ist inakzeptabel.

Fazit

Die Basis des Vorberichts ist methodisch bedenklich und erfüllt die gesetzlichen Anforderungen nicht. Der Ausschluss von relevanten Studien führt zu einer Blickverengung, die dem Thema nicht gerecht wird. Somit sind umfangreiche Überarbeitungen nötig.

Berlin, 22.10.08

⁸ Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol.* 2008;101:960-966.

Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7:289-297.

⁹ COMMIT collaborative group: Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.

¹⁰ Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen; Auftrag A04-01A; Bericht vom 30.06.2006.

Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238-244.

Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 359-365.

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Bramlage, Peter, Dr.

Adresse:

Priv.-Doz. Dr. Peter Bramlage

Menzelstraße 21

15831 Mahlow

Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht A04-01B: „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“

Der Vorbericht zur Kombination aus Clopidogrel und ASS stellt auf den ersten Blick eine sachliche und objektive Bewertung der Datenlage zu Clopidogrel dar, obwohl diese Objektivität in der Bewertung einzelner Studien oder Endpunkte (z.B. COMMIT) verloren geht und leider tendenziös wird. Darüber hinaus wird vor allem indirekte Evidenz zur Wirksamkeit von Clopidogrel bei koronarer Stenteinlage ausgeblendet.

Vor allem versäumt der Bericht, die Evidenz in den Praxisalltag einzuordnen und so einer klinischen Verwendung der resultierenden Ergebnisse den Weg zu bahnen. Insbesondere die Darstellung der Therapiedauer nach NSTEMI und STEMI dürfte den Kliniker erstaunen, zumal der STEMI in Deutschland in der überwiegenden Zahl der Fälle (80%) eng mit der Einlage eines Stents verknüpft ist [1]. Auch wenn das Institut ausschließlich damit beauftragt ist, die Evidenz für die vom GBA beauftragte Fragestellung aufzubereiten, ist die mögliche Interpretation durch Nicht-Mediziner und deren Umsetzung im Sinne der Kosteneinsparung im Rahmen der gesetzlichen Krankenkassen bedenklich.

Wichtig ist es daher nach meiner Ansicht, die aufbereitete Evidenz mit Hilfe von Klinikern (typischerweise den Fachgesellschaften wie die DGK) aufzubereiten und so eine größere Praxisrelevanz zu vermitteln.

Ich möchte meine Stellungnahme im Folgenden auf einige zentrale Punkte beschränken.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

COMMIT Studie

Es erscheint unverständlich warum das IQWiG die COMMIT Studie zwar einbezieht und wesentliche Evidenz aus der COMMIT Studie bezieht, auf der anderen Seite im Kontext Gesamtmortalität deren Wertigkeit aber weitgehend anzweifelt. Natürlich gibt es regionale Unterschiede in der verwendeten Begleittherapie, aber das trifft für andere Studien in anderen Indikationen ebenfalls zu. Der vom IQWiG genannte Effekt einer Verwendung von Urokinase für die Lyse dürfte für die untersuchte Fragestellung aufgrund des randomisierten Designs von untergeordneter Bedeutung sein. Auf diesem Umstand die Wertigkeit der Studie insgesamt in Frage zu stellen erscheint bedenklich.

Verwunderlich ist auch, dass bei der Zahl der Blutungskomplikationen (COMMIT OR 1,16 [95%KI 1,05-1,27] zu Ungunsten der Kontrolle aus ASS + Plazebo) nicht versucht wird, diesen Befund durch Hinweis auf Unterschiede zur „hiesigen Behandlungssituation“ zu diskreditieren (S. 120, Abbildung 17). Hier wird offensichtlich mit zweierlei Maß gemessen. Das wird der Zielsetzung des Berichts aber nicht gerecht.

CREDO Studie

Die CREDO Studie [2] wurde zu Unrecht aus der Bewertung des IQWiG ausgeschlossen. Die Studie ist aber gerade für die Dauer der Behandlung entscheidend. Geltend gemacht für den Ausschluss werden 3 Kriterien, die zum Teil allerdings auch für andere eingeschlossene Studien gelten: 1) 32,8% der Patienten

hatten eine stabile Angina pectoris als Anlass für die elektive PCI. Damit ist das nachträglich festgelegte Kriterium von min. 80% ACS Patienten nicht erfüllt. Dieses Kriterium ist aber post-hoc eingeführt und willkürlich festgelegt worden und kann daher nicht als Grund herangezogen werden. 2) 67% der Gesamtpopulation hatten eine mit einem ACS vereinbare Vorgeschichte. Davon hatte der größere Teil eine ausgewiesene Angina pectoris, die restlichen Patienten einen maximal 7 Tage alten Myokardinfarkt. Vom IQWiG wurde kein Versuch unternommen, diese relevante Subgruppe von Patienten aus der Studie mit insgesamt immerhin 2116 Patienten zu bewerten. Stattdessen wird auf die fehlende publizierte Subgruppenanalyse verwiesen und die unscharfe Definition der instabilen Angina pectoris diskutiert. 3) Das IQWiG identifiziert Inkonsistenzen im Umgang mit prä-definierten Endpunkten. Die Kritik ist an diesem Punkt grundsätzlich sicher angebracht. Da jedoch auch in anderen Fällen nicht prä-definierte Subgruppen für die Bewertung herangezogen wurden erscheint die harsche Kritik überzogen, Lösungen wurde nicht pragmatisch gesucht und / oder gefunden, sondern die Kritik als willkommener Grund für den Ausschluss der Studie genommen worden zu sein.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Indirekte Vergleiche Ticlopidin / ASS vs. ASS bzw. Ticlopidin / ASS vs. Clopidogrel / ASS

Die Frage der Nachbehandlung eines STEMI ist in Deutschland eng mit der Frage der Thrombozytenaggregationshemmung nach Stenteinlage verbunden. Etwa 80% der Patienten erhalten während der Koronarintervention eine Stentimplantation [1].

In der Entwicklung der Stents stand die Kardiologie anfangs vor dem Problem, dass die hohe Rate an Stentthrombosen die weitere Entwicklung der Stent Technologie beschränkte. Die dazu seinerzeit verwendeten Pharmaka ASS oder Marcumar waren nicht geeignet, die Zahl der Stentthrombosen hinreichend zu reduzieren [3]. Koronarstents wurden daher nur in Notfallsituationen eingesetzt. Erst die Entwicklung von Ticlopidin führte zu einer deutlichen Reduktion der Stentthrombosen, Ticlopidin wurde später durch das nebenwirkungsärmere Clopidogrel abgelöst.

Entsprechend wurden in der klinischen Forschung zunächst Studien durchgeführt, die die Kombination von Ticlopidin + ASS mit der Monotherapie ASS verglichen [3, 4]. So wurde die Rate kardiovaskulärer Ereignisse signifikant um mehr als 80% reduziert. In den Studien wurden neben elektiven Eingriffen auch akute Eingriffe an Patienten mit akutem Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris durchgeführt, wie die folgende Zusammenstellung illustriert.

	Akuter MI		Instabile AP	
	Ticlo + ASS	ASS	Ticlo + ASS	ASS
Leon et al. [3]*	k.A.	k.A.	59% (n=323)	60% (n=335)
Hall et al. [4]	k.A.	k.A.	33% (n=27)	28% (n=18)
Summe			n=350	n=353

* Angina Grad III / IV nach der Canadian Heart Cardiovascular classification.

** Ausschluss von Patienten mit akutem MI in den letzten 7 Tagen

Die Kombination aus Clopidogrel + ASS wurde daher mit dem bis dahin geltenden Standard Ticlopidin + ASS in drei weiteren randomisierten Studien und mehreren Registern sowie Metaanalysen an 13.062 Patienten verglichen [5-11]. Während die Wirksamkeit vergleichbar war, war die Verträglichkeit von ASS mit Clopidogrel im Vergleich zur erstgenannten Kombination signifikant erhöht. Unter dualer Plättchenhemmung beträgt heute die Rate an Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents circa ein Prozent [12]. Die folgende Tabelle illustriert die Zahl der für den Vorbericht relevanten Patienten.

	Akuter MI		Instabile AP	
	Clopi + ASS	Ticlo + ASS	Clopi + ASS	Ticlo + ASS
Müller et al. [6]	11% (n=40)	11% (n=38)	40% (n=141)	38% (n=131)
Taniuchi et al. [7]	40,6% (n=201)	42,1% (n=220)	k.A.	k.A.
Calver et al. [8]*	10,5% (n=18)	15% (n=28)	26% (n=45)	31% (n=59)
Moussa et al. [9]	k.A.	k.A.	34% (n=97)	35% (n=490)
CLASSICS [5]	Ausschluss von Patienten mit primärer Angioplastie bei Myokardinfarkt mit ST-Hebung und/oder CPK-MB > 2x ULN und CPK-MB oberhalb der Normgrenze			
Summe	n=259	n=276	n=283	n=680

* Myokardinfarkt im letzten Monat

Vor diesem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, warum es zum Thema Clopidogrelgabe nach PCI im Vorbericht auf S. 140 heißt: „*Aussagekräftige Studien zur Frage der Clopidogrelgabe nach (elektiver oder nichtelektiver) PCI sind aus der Literatur nicht bekannt. Allerdings ist die Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS in einer elektiven Situation bei Patienten ohne AKS auch nicht zugelassen.*“

Angesicht der klinischen Bedeutung einer langfristigen Clopidogrelgabe nach STEMI mit Stenteinlage erscheint es unverständlich, warum die Daten zu Ticlopidin nicht als indirekte Evidenz für die Bewertung herangezogen werden.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

keine

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Veränderung der Einschlusskriterien

An keiner Stelle wird begründet, warum entgegen der Absicht im Berichtsplan im Vorbericht mit einem **überwiegenden Teil (> 80%) an Patienten mit NSTE-AKS bzw. STEMI** berücksichtigt werden. Die Schwelle selbst wird willkürlich festgelegt. Ein Beispiel ist der Umgang mit der COMMIT Studie für die Indikation NSTEMI. Bei 87% der Patienten lag ein STEMI, bei $\leq 13\%$ ein NSTEMI vor. Aufgrund der Studiengröße übersteigt die Zahl der Patienten mit NSTEMI diejenige andere Studien jedoch deutlich (COMMIT NSTEMI etwa 3000 Patienten, Dogan 78 und 107 Patienten). Dieses Beispiel illustriert wie ungerechtfertigt diese Grenze von $> 80\%$ ist.

Umgang mit Heterogenität

Bei der Lektüre des Kombi Vorberichts fällt im Vergleich zum Vorbericht Hypertonie eine erstaunliche Inkonsistenz auf. Der Hypertonie Bericht hatte zunächst im Vorbericht 1 auch dann die Ergebnisse gepoolt, wenn es Hinweise auf eine Heterogenität gab. Durch die Anhörung bzw. durch eine methodische Stellungnahme wurde in der Version 2 auf solche Analysen verzichtet: *"Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienergebnisse ($I^2 > 0$ [27]) wurden zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet (siehe Abschnitt 4.4.4 „Sensitivitätsanalyse“) und diese Ergebnisse präsentiert. Trat in den Metaanalysen eine qualitative oder eine quantitativ relevante Heterogenität auf ($I^2 > 50\%$ bzw. $p < 0,2$ bei einem statistischen Interaktionstest [28]), ohne dass diese ausreichend erklärt werden konnte, wurde i. d. R. von einem Poolen der Ergebnisse abgesehen und die Abbildung ohne einen gemeinsamen Schätzer gezeigt. Es wurde jedoch weiterhin von „Metaanalysen“ gesprochen."* (aus dem Vorbericht Hypertonie V2).

Im Vorbericht zur Clopidogrel Kombination wurde vom IQWiG diese Vorgehensweise dagegen nicht für richtig erachtet. Wie z.B. Abbildung 11 auf Seite 109 zeigt, wurde auch bei einem $I^2 > 50\%$ gepoolt.

5. Literatur

1. van Buuren, F. and D. Horstkotte, [21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2004]. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(7): p. 383-7.
2. Steinhubl, S.R., et al., Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. Jama, 2002. **288**(19): p. 2411-20.
3. Leon, M.B., et al., A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med, 1998. **339**(23): p. 1665-71.
4. Hall, P., et al., A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. Circulation, 1996. **93**(2): p. 215-22.

5. Bertrand, M.E., et al., *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)*. *Circulation*, 2000. **102**(6): p. 624-9.
6. Muller, C., et al., *A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents*. *Circulation*, 2000. **101**(6): p. 590-3.
7. Taniuchi, M., H.I. Kurz, and J.M. Lasala, *Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population*. *Circulation*, 2001. **104**(5): p. 539-43.
8. Calver, A.L., et al., *Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents*. *Am Heart J*, 2000. **140**(3): p. 483-91.
9. Moussa, I., et al., *Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation*. *Circulation*, 1999. **99**(18): p. 2364-6.
10. Berger, P.B., *Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified?* *Am Heart J*, 2000. **140**(3): p. 354-8.
11. Bhatt, D.L., et al., *Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(1): p. 9-14.
12. Cutlip, D.E., et al., *Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials*. *Circulation*, 2001. **103**(15): p. 1967-71.

A 2.2 Zeymer, Uwe, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Uwe Zeymer
Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen
Medizinische Klinik B
Bremsersstraße 79
67063 Ludwigshafen

Stellungnahme zum Vorbericht des IGWiG A04-01B vom 22.09.2008 Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

1. Nicht-Berücksichtigung von Register-Daten

Randomisierte Studien werden in aller Regel in einer selektierten Patientenpopulationen durchgeführt, die nur für 50% der Alltagspopulation repräsentativ sind. Daher sind diese Ergebnisse nur bedingt auf den klinischen Alltag übertragbar. Dies wird von kardiologischen Fachgesellschaften gewürdigt und Ergebnisse von prospektiven Registern fließen in Empfehlungen von Leitlinien mit ein.

Das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg führt seit über 10 Jahren prospektive Register mit Patienten mit akuten koronaren Syndromen durch. Diese Register-Daten bieten die Möglichkeit die Effektivität und Sicherheit verschiedener Therapien im klinischen Alltag zu untersuchen.

Dies ist auch für die Kombinationstherapie von Clopidogrel und Aspirin bei Patienten mit akuten koronaren Syndromen mit und ohne ST-Hebungen durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind in hochrangigen internationalen peer-reviewed Journalen veröffentlicht worden.

Es wurde die Akut-Therapie mit Clopidogrel zusätzlich zu ASS bei Patienten mit STEMI untersucht. Unabhängig von der Art der initialen Reperfusionstherapie fand sich eine klinischer Vorteil der dualen Plättchenhemmung bezüglich der Reduktion es kombinierten Endpunktes tod, nicht-tödlichem Reinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Dieser Vorteil war auch nach Adjustierung für Einflussfaktoren mittels einer Propensity-Score Analyse signifikant (1).

Eine weitere Untersuchung beschäftigt sich mit dem Nutzen der dualen Plättchenhemmung bei Patienten die nach STEMI aus dem Krankenhaus entlassen wurden (2). Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die duale Plättchenhemmung im Vergleich zu ASS alleine. Dieser Vorteil im 1-Jahresverlauf war unabhängig von der initialen Reperfusionstherapie.

Die dritte Untersuchung schloss Patienten mit NSTEMI ein und untersuchte die kumulative Ereignisrate nach Aufnahme bis zu einem 1 Jahr. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil der Therapie mit Clopidogrel und ASS im Vergleich zu ASS alleine (3).

Diese Daten belegen den Nutzen einer dualen Thrombozytenhemmung im klinischen Alltag. Der Vorteil dieser Register-Daten ist, dass hier keine Selektion von Patienten stattgefunden hat, sondern konsekutive Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht wurden. Trotz aller Limitationen von Register-Daten sind diese gut geeignet den Wert bestimmter Therapieformen im klinischen Alltag zu untersuchen und sollten daher nicht aus Berichten über den Nutzen von der Kombinationstherapie ASS und Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom ausgeschlossen werden.

1. Zeymer U, et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008;99:155-60.

2. Zeymer U, Gitt AK, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O, Bauer T, Mark B, Zahn R, Gottwik M, Senges J; Acute COronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J* 2006; 27: 2661-2666.

3. Zeymer U, et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Cardiac Care* 2008;10:43-8.

2. TIMI Patency als Surrogatendpunkt bei Patienten mit Fibrinolyse beim STEMI

Die prognostische Wertigkeit der Offenheit des Infarktgefäßes nach Fibrinolyse ist in einer Reihe von Untersuchungen gut belegt. Eine Übersicht findet sich in Literaturstelle 1.

Die direkte angiographische Darstellung des Blutflusses im Infarktgefäß nach rekanalisierender Therapie mittels Thrombolyse oder PTCA gilt bis heute als Gold-Standard zur Erfolgskontrolle der Reperfusionstherapie. Die 4-stufige TIMI Klassifikation zur semiquantitativen Beurteilung des Blutflusses im Infarktgefäß wurde 1987 von der TIMI Studiengruppe eingeführt und hat seitdem eine weitgehende Verbreitung gefunden (2). Die weit überwiegende Zahl der Studien zur Reperfusionstherapie des STEMI hat diese Klassifikation als Surrogat-Endpunkt benutzt. In einer Reihe retro- (3,4) und dann auch prospektiver (5) Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die TIMI Patency 90 Minuten nach Beginn der thrombolytischen Therapie einen guten Vorhersagewert für die Krankenhaussterblichkeit nach STEMI besitzt. Eine Meta-Analyse mit über 900 Patienten die in angiographische Thrombolyse-Studien mit praktisch identischem Design eingeschlossen wurden, zeigte daß eine sehr frühe (schon 60 Minuten nach Lysebeginn), komplette (TIMI 3 - Fluß) und andauernde (sowohl in der 60-und 90 Minuten, sowie der 24-48 Stunden Angiographie) Patency mit der niedrigsten Krankenhaussterblichkeit von unter 2% assoziiert ist, und somit das Ziel jeder Reperfusionstherapie beim STEMI darstellt (3).

In einer gepoolten Auswertung (6) von 4687 Patienten mit 90 Minuten Angiographie ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit zwischen TIMI 2 und 3 Patency, aber auch zwischen TIMI 2 und TIMI 0/1 Patency, so daß die wenn auch noch unvollständige Wiederherstellung des Flußes im Infarktgefäß mit einem klinischen Vorteil gegenüber dem persistierenden Verschuß verbunden ist.

Eine Ablehnung der TIMI Patency als valider prognostischer Surrogat-Parameter nach Fibrinolyse beim STEMI erscheint nach den vorliegenden Daten daher nicht gerechtfertigt.

1. Zeymer U, Schröder R, Neuhaus KL. Patency, Perfusion und Prognose beim akuten Herzinfarkt. Herz 1999; 24: 421-429.
2. TIMI Study Group (1985). The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. N Engl J Med 312:932-936.
3. Vogt A., von Essen R, U. Tebbe, W. Feuerer, K.F. Appel, K.L. Neuhaus: Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. J Am Coll Cardiol 21 (1993), 1391-1395.
4. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, et al for the TAMI Study Group. Significance of a coronary artery with TIMI grade 2 flow patency (Outcome in the Thrombolysis and Angioplasty in myocardial infarction Trials). Am J Cardiol 1995; 75: 871-876.
5. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomised trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery perfusion. Circulation 1995; 91: 1923-1928.
6. Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammed A, Beatt KJ. Significance of the TIMI scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. Am Heart J 1997; 134: 62-68.

Prof. Dr. Uwe Zeymer

Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg

Bremserstrasse 79

67063 Ludwigshafen