

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 89

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

Abschlussbericht

Auftrag A09-02
Version 1.0
Stand: 11.07.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.08.2009

Interne Auftragsnummer:

A09-02

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt und einem externen Review unterzogen. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukte-industrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Hans Wille, Institut für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen

Externes Review des Vorberichts:

- Erland Erdmann, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Vorbericht. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

Mitarbeiter des IQWiG:

- Marco Jost
- Lars Beckmann
- Ulrich Grouven
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Yvonne-Beatrice Schüler

Bei der Nennung der Namen erfolgt keine Angabe akademischer Grade bzw. Titel.

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 25.08.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom beauftragt.

Hintergrund

Akute Koronarsyndrome (AKS) stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse infolge einer Plaqueruptur oder -erosion ausgelöst werden. Klinisch treten sie in Form eines akuten Myokardinfarkts, einer instabilen Angina pectoris oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkte (NSTEMI) von sog. ST-Streckenhebungsmyokardinfarkten (STEMI) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen wird der STEMI einerseits vom NSTEMI und von der instabilen Angina pectoris andererseits abgegrenzt.

Die Behandlung besteht beim STEMI in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch eine perkutane koronare Intervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation, oder durch eine Fibrinolysetherapie. Auch die Akutgabe von Acetylsalicylsäure (ASS) ist etabliert. Beim NSTEMI oder der instabilen Angina pectoris mit Risikokonstellation besteht die antithrombotische Standardtherapie in der Gabe von Heparin und ASS. Bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, wird empfohlen, zusätzlich eine PCI durchzuführen. Aktuelle Leitlinien empfehlen weiterhin bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, bei denen primär keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die frühzeitige Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS. Die Empfehlungen zur Behandlung des STEMI sind allerdings uneinheitlich, und es fehlen Studien, die den Nutzen der häufig angewandten Clopidogrel-Gabe bei primärer PCI nach STEMI belegen. Die Behandlung mit Clopidogrel ist in diesen Fällen auch nicht durch die Zulassung gedeckt.

Prasugrel ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention durchgeführt werden soll. Wie auch bei Clopidogrel ist die Behandlung mit Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom nur in Kombination mit ASS zugelassen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Prasugrel und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention. Die Bewertung sollte bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI im Vergleich zu einer Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder einer Monotherapie mit ASS mit oder

ohne vorangegangene duale Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Für Patienten mit STEMI war die Bewertung aufgrund des Zulassungsstatus von Clopidogrel nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS vorgesehen. Die Ergebnisse sollten getrennt für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. für Patienten mit einem STEMI bewertet werden.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten Sekundärpublikationen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Sekundärpublikationen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 22.03.2011. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates (Efient®), die Firma Lilly Deutschland GmbH, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

Ergebnisse

Es wurden eine Langzeitstudie (TRITON) über eine Studiendauer von im Median 14,5 Monaten und eine Kurzzeitstudie (JUMBO) über bis zu 35 Tage als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Beide Studien waren aktivkontrollierte, multizentrische RCTs und führten einen Parallelgruppenvergleich von Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS durch.

Insgesamt wurden 13 608 Patienten in die TRITON-Studie eingeschlossen, davon hatten ca. 74 % (N: 10 074) Patienten eine instabile Angina / NSTEMI und ca. 26 % (N: 3534) Patienten einen STEMI. Die Behandlung der TRITON-Studienpopulation mit Prasugrel entsprach nicht in allen Fällen den Zulassungsbedingungen für Prasugrel in Deutschland. So wurden Patienten über 75 Jahre oder mit einem Körpergewicht unter 60 kg mit 10 mg Prasugrel anstatt mit 5 mg behandelt. Weiterhin wurden in die Studie Patienten mit einer Kontraindikation für Prasugrel (TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) eingeschlossen. Außerdem wurde die Behandlung mit Prasugrel über den maximal zugelassenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus durchgeführt, weshalb Daten, die über den 12-Monats-Zeitraum hinausgingen, nicht bzw. nur bedingt relevant für die Nutzenbewertung waren. Für die

Nutzenbewertung wurde ergänzend zum Studienbericht von der Firma Lilly eine Auswertung durchgeführt, die die entsprechenden Kriterien der Zulassung erfüllte. Diese Patientenpopulation wird im Weiteren als Zulassungspopulation bezeichnet. Die Zulassungspopulation umfasste insgesamt 10 804 Patienten, dabei wurden ca. 73,5 % (N: 7938) Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und ca. 26,5 % (N: 2866) Patienten mit STEMI behandelt. Da die in der TRITON-Studie verwendete Vergleichstherapie (Clopidogrel) für Patienten mit PCI nach STEMI in Deutschland nicht zugelassen ist, konnte für die weitere Bewertung nur die Gruppe der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI berücksichtigt werden.

In der JUMBO-Studie wurden nicht alle Patienten aufgrund eines akuten Koronarsyndroms mit einer primären oder verzögerten PCI behandelt und es kamen unterschiedliche, zum Teil nicht zulassungskonforme Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen der Prüfpräparate zum Einsatz. Für die Nutzenbewertung wurde nur die Subgruppe von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI berücksichtigt, die entsprechend der in Deutschland zugelassenen Dosierung behandelt wurde (Prasugrel 60 mg Aufsättigungsdosis und 10 mg Erhaltungsdosis; Clopidogrel 300 mg Aufsättigungsdosis und 75 mg Erhaltungsdosis; 174 Patienten).

Es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten mit einem STEMI zulassungskonform im Rahmen einer PCI mit einer ASS-Monotherapie als Vergleichstherapie behandelt wurden.

Für die in beiden Studien berichteten Endpunkte wurde mit Ausnahme für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. Lebensqualität in der TRITON-Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Da mehr als 40 % der Patienten keinen Fragebogen abgaben, wurden die Ergebnisse zur Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. der Lebensqualität für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Auffällig war, dass die Gabe der Studienmedikation (Prasugrel oder Clopidogrel) in der TRITON-Studie nicht direkt nach Diagnosestellung möglich war, sondern erst dann, wenn die Indikation zur Durchführung einer PCI gestellt wurde. Für Patienten mit NSTEMI stellt die PCI eine von mehreren Therapieoptionen dar, sodass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht regelhaft auch die Indikation zur PCI gestellt wird. Designbedingt wurde daher in der TRITON-Studie die Behandlung mit Clopidogrel verzögert begonnen (im Mittel etwa 38 Stunden nach Symptombeginn). Aus Studien zu Clopidogrel ist bekannt, dass der Nutzen einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung bereits früh nach Behandlungsbeginn eintritt. Letztlich wurde durch das Design der TRITON-Studie verhindert, dass die Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel im Hinblick auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse optimal eingesetzt wurde. Es bestehen begründete Zweifel daran, dass die Ergebnisse der TRITON-Studie auf die übliche Behandlungssituation (rascher Therapiebeginn nach Diagnosestellung) übertragbar sind. Diese können auch durch Analysen zum Einfluss des Behandlungsbeginns in Bezug zur PCI nicht ausreichend entkräftet werden, da diese den Einfluss eines späten Behandlungsbeginns im Bezug zum

Symptombeginn nicht adressieren. Die Zweifel an der Übertragbarkeit bestehen auch für andere Endpunkte als Myokardinfarkte, da auch diese durch einen verzögerten Behandlungsbeginn beeinflusst worden sein konnten. Dies gilt beispielsweise auch für Blutungen, wobei hier eher von einer Effektänderung zuungunsten von Prasugrel ausgegangen werden müsste, da das Blutungsrisiko in der Clopidogrel-Gruppe durch den verzögerten Behandlungsbeginns reduziert worden sein könnte. Insgesamt bleibt festzustellen, dass die Aussagekraft der TRITON-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung auf Grund dieses grundsätzlichen Kritikpunkts eingeschränkt ist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI der TRITON-Studie, sofern nicht explizit anders angegeben, für die Zulassungspopulation dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher Limitationen (z. B. unterschiedliche Endpunktrelevanz, Effektunterschied basierte maßgeblich auf nicht tödlichen Myokardinfarkten) wurde der primäre kombinierte Endpunkt der TRITON-Studie (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, aber dessen patientenrelevante Einzelkomponenten. Im Anschluss an die Darstellung der Ergebnisse für die Indikation instabile Angina / NSTEMI werden der Vollständigkeit halber die Ergebnisse zur Indikation STEMI (außerhalb der Zulassung von Clopidogrel) ergänzend zusammenfassend dargestellt.

Ergebnisse der TRITON-Studie (Behandlungsdauer 12 Monate)

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde nach einer 12-monatigen Behandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen identifiziert (HR 95 %-KI: 1,11 [0,77; 1,60]; p = 0,571). Es ergab sich für die Zielgröße Gesamtmortalität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS.

Vaskulär bedingte Mortalität

Kardiovaskuläre Mortalität

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität fand sich nach einer 12-monatigen Behandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (HR 95 %-KI: 1,10 [0,72; 1,69]; p = 0,659). Somit ergab sich für die Zielgröße kardiovaskuläre Mortalität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS.

Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität

Die 3 dieser Kategorie zugehörigen Endpunkte sind der nicht tödliche Myokardinfarkt und Schlaganfall und die dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Nicht tödliche Myokardinfarkte traten unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS nach 12 Monaten statistisch signifikant seltener auf. Dies galt sowohl für nicht tödliche Myokardinfarkte, die neben klinisch auffälligen Myokardinfarkten auch Myokardinfarkte berücksichtigten, die alleine anhand von Veränderungen von kardialen Biomarkern erhoben wurden (HR 95 %-KI: 0,71 [0,60; 0,83]; $p < 0,001$), als auch für Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert wurden und keine periprozeduralen Myokardinfarkte berücksichtigten, die allein auf einem Anstieg kardialer Biomarker beruhten (HR 95 %-KI: 0,64 [0,48; 0,86]; $p = 0,002$). Außerdem wurde dieses Ergebnis auch für klinisch auffällige nicht tödliche Myokardinfarkte gezeigt, wie sie vom IQWiG für diesen Bericht angefordert wurden (HR 95 %-KI: 0,54 [0,38; 0,75]; $p < 0,001$).

Je nach gewählter Definition für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt war der Einfluss des Zeitpunktes des Therapiebeginns in Bezug zur PCI auf das Ergebnis unterschiedlich. Insgesamt ergibt sich kein konsistenter Hinweis auf eine Unterschiedlichkeit der Effekte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis in Bezug zur PCI.

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich nicht tödlicher Myokardinfarkte. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel bezüglich nicht tödlicher Myokardinfarkte.

Nicht tödlicher Schlaganfall

Unter Prasugrel + ASS traten nicht tödliche Schlaganfälle innerhalb von 12 Monaten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI statistisch signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS (HR 95 %-KI: 0,52 [0,28; 0,97]; $p = 0,035$). Dabei ergab sich zusätzlich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p = 0,039$), welcher einen Beleg unterschiedlicher Effekte von Prasugrel + ASS in den Subgruppen von Patienten mit und ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen lieferte. In der zugehörigen Subgruppenanalyse fand sich für Patienten, die keine bekannte Gefäßvorerkrankung aufwiesen, weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS (HR 95 %-KI: 0,20 [0,06; 0,70]; $p = 0,005$), nicht jedoch bei Patienten mit Gefäßvorerkrankungen (HR 95 %-KI: 0,85 [0,39; 1,84]; $p = 0,679$).

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich nicht tödlicher Schlaganfälle bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Diese Überlegenheit ist beschränkt auf Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel bezüglich nicht tödlicher Schlaganfälle für Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen.

Revaskularisierungen

Hinsichtlich einer dringlichen Revaskularisierung initial behandelte Koronargefäße wurde innerhalb von 12 Monaten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS beobachtet (HR 95 %-KI: 0,64 [0,48; 0,84]; $p = 0,001$). Dieser Effekt zeigte sich auch bei der Auswertung der insgesamt auftretenden dringlichen Revaskularisierungen in der Studienpopulation (OR 95 %-KI: 0,78 [0,65; 0,94]; $p = 0,011$) – also unabhängig davon, ob das initial behandelte Koronargefäß revaskularisiert wurde – und bei den insgesamt durchgeführten koronaren Revaskularisierungen bei Patienten mit AKS (HR 95 %-KI: 0,91 [0,84; 0,98]; $p = 0,012$). Der Vorteil bei koronaren Revaskularisierungen ist dabei vermutlich hauptsächlich durch die dringlichen Revaskularisierungen bedingt. Ob dies auch für die Zulassungspopulation innerhalb der maximal zugelassenen Behandlungsdauer gilt, konnte anhand der vorliegenden Daten (nur verfügbar für Studienpopulation am Studienende) nicht bestimmt werden.

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich dringlicher Revaskularisierungen initial behandelte Koronargefäße bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel bezüglich dringlicher Revaskularisierungen initial behandelte Koronargefäße.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von Blutungsereignissen und Neoplasien als unerwünschtes Ereignis operationalisiert. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Studienabbrüche aufgrund eines UE bewertet.

Blutungsereignisse

Blutungsereignisse wurden im Rahmen der TRITON-Studie a.) als unerwünschtes Ereignis erfasst (hämorrhagische UE), b.) als Blutungsendpunkt aufgenommen, wenn die TIMI-Kriterien für die Einstufung der Blutungsstärke erfüllt wurden, und c.) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasst, wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren. Bei der Erfassung der Blutungen anhand der TIMI-Kriterien wurde im Studienbericht unterschieden zwischen Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten (non-CABG), und Blutungen, die im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten (CABG). Bei der Erfassung hämorrhagischer UE und SUE wurde eine solche Unterscheidung in der TRITON-Studie nicht vorgenommen. Eine zusammenfassende Auswertung für Patienten mit non-CABG- / CABG-Blutungen wurde vom IQWiG angefordert und von der Firma Lilly im Rahmen einer Nachreichung zur Anhörung des Vorberichts zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden TIMI-Minor- und TIMI-Major-Blutungen zusammenfassend als signifikante Blutungen

bezeichnet. Zusätzlich wurden lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche und intrakranielle Blutungen einzeln ausgewertet.

Die Ergebnisse zu Blutungsereignissen zeigten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für die Rate signifikanter Blutungen (HR 95 %-KI: 1,34 [1,04; 1,73]; $p = 0,022$) sowie hämorrhagische UE und SUE (OR 95 %-KI: 1,42 [1,28; 1,58]; $p < 0,001$ bzw. 1,43 [1,14; 1,79]; $p = 0,002$). Die Raten lebensbedrohlicher und intrakranieller Blutungen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Dies galt auch für tödliche Blutungen, wobei in beiden Gruppen nur sehr wenige Ereignisse auftraten.

In der Gesamtschau der Daten zeigte sich eine Unterlegenheit von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Prasugrel hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse.

Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Sowohl in der Zulassungspopulation als auch in der Studienpopulation traten Neoplasien nach 12 Monaten und am Studienende numerisch häufiger unter Prasugrel als unter Clopidogrel auf (Zulassungspopulation: OR 95 %-KI: 1,44 [0,91; 2,26]; Studienpopulation: OR 95 %-KI: 1,61 [1,10; 2,36]). Der Gruppenunterschied war dabei nur für die Studienpopulation statistisch signifikant, und zwar sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Untergruppe der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. In der Zulassungspopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings lag der Gruppenunterschied in ähnlicher Größenordnung wie der in der Studienpopulation. Der Interaktionstest erbrachte zudem keinen Hinweis auf Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit instabiler Angina / NSTEMI innerhalb der Zulassung und der übrigen Studienpopulation ($p = 0,928$), sodass auch für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ein Unterschied bezüglich Neoplasien zuungunsten von Prasugrel angenommen werden muss.

Bei der Ergebnisinterpretation ist einschränkend anzumerken, dass die Auswertung auf Basis einer Organklasse (Neoplasien), nicht jedoch auf Basis der „preferred terms“ über mehrere Organklassen vorgenommen wurde. Neoplasien, die z.B. als „Operation aufgrund einer Neoplasie“ kodiert wurden, wurden daher ggf. nicht erfasst. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die höhere Blutungsrate unter Prasugrel auch zu einer häufigeren gastrointestinalen Diagnostik zur Identifikation der Blutungsquelle geführt hat, was wiederum dazu beigetragen haben kann, dass Neoplasien häufiger identifiziert wurden, ohne dass sie tatsächlich häufiger aufgetreten sind.

Unter Berücksichtigung der genannten Limitationen der Auswertung ergab sich in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Prasugrel + ASS gegenüber

Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich des Auftretens von Neoplasien.

Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE und Abbrüche wegen UE)

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (OR 95 %-KI: 1,00 [0,89; 1,11]; $p = 0,922$) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR 95 %-KI: 0,99 [0,89; 1,10]; $p = 0,780$) sowie für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (OR 95 %-KI: 1,05 [0,85; 1,29]; $p = 0,664$) fand sich für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI über eine Behandlungsdauer von 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS.

Dass für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS gezeigt wurde, steht nicht im Widerspruch zu den besprochenen Blutungsergebnissen (u. a. statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS bei schwerwiegenden unerwünschten Blutungsereignissen in der Zulassungspopulation nach 12-monatiger Behandlungsdauer). Schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse sind per definitionem den SUE zuzurechnen, für die jeweiligen Gesamtraten liegt aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten aus der Zulassungspopulation innerhalb von 12 Monaten ein schwerwiegendes unerwünschtes Blutungsereignis, während ca. 22 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten.

Somit ergab sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Prasugrel + ASS für die Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Ergebnisse bei Kurzzeitbehandlung

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde eine Meta-Analyse der Daten aus der JUMBO- und TRITON-Studie (Auswertung nach 30 Tagen) durchgeführt. Für die Endpunkte nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet, da zu diesen Endpunkten die Daten der TRITON-Studie deutlich aussagekräftiger waren. Für die TRITON-Studie lagen im Gegensatz zur JUMBO-Studie Auswertungen zu klinisch auffälligen nicht tödlichen Myokardinfarkten und signifikanten Blutungen bei Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation vor. Eine Kombination dieser Daten mit denen der JUMBO-Studie erschien daher nicht angemessen.

Für die Gesamtmortalität zeigte sich nach 30-tägiger Behandlung mit Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (RD 95 %-KI: 0,002 [-0,001; 0,005]; $p = 0,240$).

Nicht tödliche Myokardinfarkte (inkl. Biomarker) traten in der TRITON-Studie zugunsten von Prasugrel + ASS innerhalb von 30 Tagen statistisch signifikant seltener auf (HR 95 %-KI: 0,71 [0,58; 0,87]; $p < 0,001$). Die Rate der nicht tödlichen Myokardinfarkte nach ärztlicher Diagnose (HR 95 %-KI: 0,63 [0,43; 0,94]; $p < 0,022$) und die Rate klinisch auffälliger Myokardinfarkte (HR 95 %-KI: 0,42 [0,25; 0,70]; $p < 0,001$) waren ebenfalls zugunsten von Prasugrel + ASS reduziert.

Im Gegensatz zu der Auswertung für die maximale Behandlungsdauer von 12 Monaten ergab sich konsistent für alle Myokardinfarktdefinitionen innerhalb von 30 Tagen ein Beleg (Interaktionstest $p = 0,032$) oder Hinweis (Interaktionstest $p = 0,051$ bzw. $0,105$) dafür, dass der beobachtete Unterschied in der TRITON-Studie abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation (vor bzw. während der PCI) war. Nach 30 Tagen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wenn die Studienmedikation vor der PCI verabreicht wurde: klinisch auffällige Myokardinfarkte (HR 95 %-KI: 0,79 [0,33; 1,91]; $p = 0,598$); ärztliche Diagnose (HR 95 %-KI: 1,09 [0,56; 2,13]; $p = 0,806$); Gesamtrate mit Enzymwerten (HR 95 %-KI: 0,98 [0,67; 1,44]; $p = 0,922$).

Für signifikante Blutungen ergab sich unter einer 30-tägigen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS in der TRITON-Studie für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation (HR 95 %-KI: 1,51 [1,06; 2,15]; $p = 0,022$).

Zusammenfassend zeigten sich für den Behandlungszeitraum von 30 Tagen qualitativ ähnliche Resultate im Vergleich zu den Ergebnissen nach 12 Monaten. Es ergab sich kein Vor- oder Nachteil von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für den Endpunkt Gesamtmortalität. Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte zeigte sich ein Vorteil unter Prasugrel + ASS. Im Unterschied zu den 12-Monats-Daten ergab sich hier allerdings konsistent über alle Endpunktdefinitionen ein Beleg oder Hinweis dafür, dass sich der Vorteil nur dann ergab, wenn die Aufsättigungsdosis erst während der PCI verabreicht wurde. Für signifikante Blutungen ergab sich ebenfalls analog zu den Resultaten nach 12 Monaten, ein Nachteil unter Prasugrel + ASS.

Ergänzende Informationen zu den Ergebnissen der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI

Clopidogrel ist für Patienten mit STEMI, die primär interventionell mit einer PCI (mit oder ohne Stentimplantation) behandelt werden, nicht zugelassen. Die Ergebnisse für die Untergruppe der Patienten mit STEMI in der TRITON-Studie sind deshalb für den Nachweis eines Zusatznutzens von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in dieser Indikation nicht relevant.

Es fanden sich keine Anzeichen dafür, dass sich bei Patienten mit STEMI, die unter 75 Jahre alt waren, mindestens 60 kg wogen und keine TIA und keinen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen (und somit die Zulassungsbedingungen im Rahmen der TRITON-Studie für Prasugrel erfüllten), die Gesamtmortalität (HR 95 %-KI: 0,69 [0,41; 1,16]; $p = 0,154$) und die

kardiovaskuläre Mortalität (HR 95 %-KI: 0,75 [0,42; 1,34]; $p = 0,324$) nach einer Behandlung mit Prasugrel + ASS oder Clopidogrel + ASS über 360 Tage voneinander unterscheiden. Anders als bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation fiel der Effektschätzer allerdings zugunsten von Prasugrel + ASS aus.

Bei den beschriebenen STEMI-Patienten der TRITON-Studie traten unter Prasugrel + ASS signifikant weniger klinisch auffällige nicht tödliche Myokardinfarkte auf als unter Clopidogrel + ASS (HR 95 %-KI: 0,52 [0,30; 0,90]; $p = 0,017$). Relativ (46 %) und absolut (1,2 %) war die Reduktion der Ereignisrate nahezu identisch mit der, die auch bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation zu finden war. Auch für die anderen ausgewerteten Myokardinfarktdefinitionen zeigten sich ähnliche Ergebnisse: mit Enzymwerten (HR 95 %-KI: 0,70 [0,53; 0,92]; $p = 0,009$) und für die ärztliche Diagnose (HR 95 %-KI: 0,58 [0,35; 0,96]; $p = 0,031$).

Nicht tödliche Schlaganfälle waren – anders als bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation – unter Prasugrel + ASS bei den oben beschriebenen STEMI-Patienten der TRITON-Studie nicht seltener als unter Clopidogrel + ASS (HR 95 %-KI: 1,05 [0,48; 2,30]; $p = 0,902$). Das Ergebnis für dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße in der oben genannten Gruppe der STEMI-Patienten entsprach numerisch weitgehend dem für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie; die Reduktion unter Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS war allerdings statistisch nicht signifikant (HR 95 %-KI: 0,62 [0,38; 1,01]; $p = 0,051$).

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei den genannten STEMI-Patienten innerhalb der TRITON-Studie hämorrhagische unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende hämorrhagische unerwünschte Ereignisse nach 360 Tagen unter Prasugrel + ASS jeweils signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel + ASS (OR 1,50; $p < 0,001$ bzw. OR 1,52; $p = 0,035$). Die Ergebnisse entsprachen weitgehend denen für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie. Im Gegensatz dazu war die Rate signifikanter Blutungen zwar numerisch höher unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS, erreichte aber keine statistische Signifikanz (HR 95 %-KI: 1,16 [0,78; 1,72]; $p = 0,460$). Die Raten für lebensbedrohliche Blutungen waren, analog zu NSTEMI-Patienten, unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel erhöht, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für tödliche und intrakranielle Blutungen zeigte sich bei nur sehr wenigen Ereignissen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für Neoplasien als SUE zeigte sich analog zu den Ergebnissen bei instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation ein numerisch auffälliger Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS (OR nach 12 Monaten: 1,17 [0,59; 2,33]; $p = 0,654$; OR zu Studienende: 1,41 [0,77; 2,59]; $p = 0,260$).

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergaben sich dagegen keine

signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS und einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS. Auch diese Ergebnisse entsprachen denen für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie.

Fazit

Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris und NSTEMI)

Die primär relevante TRITON-Studie zeigte eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich der Reduktion von nicht tödlichen Myokardinfarkten, nicht tödlichen Schlaganfällen (bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und dringlichen Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Demgegenüber traten unter Prasugrel + ASS häufiger schwerwiegende Blutungen auf. Bezüglich Neoplasien zeigte sich ebenfalls ein Nachteil von Prasugrel + ASS, die Aussagen aus der TRITON-Studie hierzu wiesen jedoch Limitationen auf.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der TRITON-Studie sind Einschränkungen zu beachten, die sich durch das Studiendesign ergeben (Verabreichung der Substanzen vergleichsweise spät relativ zum Symptombeginn); dadurch bestehen begründete Zweifel daran, dass die Ergebnisse der TRITON-Studie auf die übliche Behandlungssituation (rascher Therapiebeginn nach Diagnosestellung) übertragbar sind. Diese Zweifel lassen sich durch die vorliegenden Analysen zum Einfluss des Zeitpunkts des Behandlungsbeginns nicht entkräften.

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS, insgesamt jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS für nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle (nur bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen stehen ein Hinweis auf einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender Neoplasien gegenüber.

Für bestimmte Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel nur in niedriger Erhaltungsdosis (5 mg täglich) zugelassen. Zu dieser niedrigen Erhaltungsdosis lagen keine Studien vor.

Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.

Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)

Für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung musste die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliegt. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.

Schlagwörter: Acetylsalicylsäure, akutes Koronarsyndrom, Atherothrombose, Clopidogrel, perkutane Koronarintervention, Prasugrel, systematische Übersicht.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	xix
Abbildungsverzeichnis	xxiii
Abkürzungsverzeichnis	xxiv
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	5
3 Projektbearbeitung	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	6
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	7
4 Methoden	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	9
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	9
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	11
4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	11
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	12
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern.....	13
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen	13
4.2.2.3 Anfrage an den Hersteller	13
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	15
4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren	15
4.3 Informationsbewertung	15

4.4	Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	17
4.4.2	Meta-Analyse	20
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	20
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	21
4.5	Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	23
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	23
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien.....	25
5.1.2.1	Studienregister.....	25
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	27
5.1.2.3	Herstellerunterlagen	27
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien	28
5.1.4	Informationen aus den Anhörungsverfahren.....	31
5.1.5	Resultierender Studienpool	31
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	32
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	32
5.2.2	Charakterisierung der behandelten Patienten	42
5.2.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	47
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	48
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	48
5.3.2	Gesamtmortalität	51
5.3.3	Vaskulär bedingte Mortalität.....	52
5.3.3.1	Kardiovaskuläre Mortalität	52
5.3.4	Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität.....	53
5.3.4.1	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	53
5.3.4.2	Nicht tödlicher Schlaganfall.....	58
5.3.4.3	Revaskularisierungen	61
5.3.5	Kombinierter primärer Endpunkt	65
5.3.6	Hospitalisierung	68
5.3.6.1	Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses ...	68
5.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	69
5.3.7.1	Blutungsereignisse	69
5.3.7.2	Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	77

5.3.7.3	Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Abbrüche wegen UE)	78
5.3.8	Nicht tödliche Myokardinfarkte und schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse in der Kurz- und Langzeitbehandlung	82
5.3.9	Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung	84
5.3.9.1	Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung in der JUMBO-Studie	84
5.3.9.2	Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung in der TRITON-Studie	86
5.3.9.2.1	Nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen	86
5.3.9.2.2	Signifikante Blutungen innerhalb von 30 Tagen	90
5.3.9.3	Meta-Analyse Gesamtmortalität	91
5.3.9.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung.....	92
5.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	92
5.3.11	Zusammenfassung der Beleglage	97
6	Diskussion	99
6.1	Datenverfügbarkeit, Studienpool.....	99
6.1.1	Fehlende Studien für die Behandlung mit Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI.....	99
6.1.2	Relevanz der TRITON-Studie für die Nutzenbewertung.....	100
6.2	Ergebnisse der Nutzenbewertung.....	103
6.2.1	Langzeitanwendung	103
6.2.2	Kurzzeitanwendung.....	115
6.3	Nutzen-Schaden-Bilanz	116
6.4	Ergebnisse der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI.....	117
6.5	Studien, die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen waren	119
6.6	Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	120
6.6.1	Rolle der Leitlinien und HTA für die Nutzenbewertung	120
6.6.2	Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis.....	125
6.6.3	Stentthrombosen.....	126
6.6.4	Diabetes mellitus	126
6.6.5	Berücksichtigung der Ergebnisse zur Lebensqualität	127
6.6.6	Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo zum Berichtsplan	128
6.6.7	Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichte Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der TRITON-Studie.....	128
6.6.8	Relevanz der JUMBO-Studie für die Nutzenbewertung.....	129

6.6.9	Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder	130
6.6.10	ASS-Monotherapie in der Studie H7T-MC-TACM.....	130
7	Fazit	131
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	132
8.1	Liste der potenziell relevanten Studien.....	134
9	Literatur	136
Anhang A – Suchstrategien		145
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....		149
Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen.....		154
Anhang D – Informationen zu laufenden potenziell relevanten Studien		155
Anhang E – Ergebnisse aus der TRITON-Studie bei Patienten mit STEMI		156
Anhang F – Definition Myokardinfarkte in der TRITON-Studie.....		181
Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer		183

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	11
Tabelle 2: Zielgrößen der Nutzenbewertung und entsprechende Endpunkte in den Studien ..	17
Tabelle 3: Nach Veröffentlichung des Vorberichtes abgeschlossene Studien.....	26
Tabelle 4: Studienpool	32
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht.....	36
Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien	39
Tabelle 7: Charakterisierung der TRITON-Studie.....	42
Tabelle 8: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI	43
Tabelle 9: Art der Intervention im Rahmen der PCI.....	44
Tabelle 10: Gefäßerkrankungen in der Anamnese	45
Tabelle 11: Charakterisierung der JUMBO-Studie	46
Tabelle 12: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	48
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	50
Tabelle 14: Gesamtmortalität	51
Tabelle 15: Kardiovaskuläre Mortalität	53
Tabelle 16: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällig)	55
Tabelle 17: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten) innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis.....	56
Tabelle 18: Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose) innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis	57
Tabelle 19: Nicht tödliche Myokardinfarkte (klinisch auffällig) innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis.....	58
Tabelle 20: Nicht tödlicher Schlaganfall.....	60
Tabelle 21: Nicht tödlicher Schlaganfall innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Gefäßerkrankungen in der Anamnese	61
Tabelle 22: Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.....	63
Tabelle 23: Weitere Revaskularisierungen (durch den behandelnden Arzt erhoben): Studienpopulation am Studienende	64

Tabelle 24: Kombiniertes Endpunkt (mit unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes): kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.....	66
Tabelle 25: Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses ^a	69
Tabelle 26: Definitionen für Blutungsereignisse	71
Tabelle 27: Blutungsereignisse – Zulassungspopulation	73
Tabelle 28: Blutungsereignisse – Studienpopulation	74
Tabelle 29: Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen – Zulassungspopulation	76
Tabelle 30: Neoplasien SUE	77
Tabelle 31: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE	80
Tabelle 32: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte, signifikante Blutungen sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI – Zulassungspopulation	83
Tabelle 33: Ergebnisse der JUMBO-Studie, 30 Tage, Endpunkte: signifikante Blutungen (non CABG), nicht tödlicher Myokardinfarkt, Gesamtmortalität.....	85
Tabelle 34: Nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällige Myokardinfarkte) – TRITON-Studie	87
Tabelle 35: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten) innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)	88
Tabelle 36: Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose) innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)	89
Tabelle 37: Nicht tödliche Myokardinfarkte (klinisch auffällig) innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)	90
Tabelle 38: Signifikante Blutungen innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – TRITON-Studie.....	91
Tabelle 39: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren in der TRITON-Studie zum Vergleich Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (Zulassungspopulation 12 Monate)	94

Tabelle 40: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Zulassungspopulation – Erhebungszeitraum 360 Tage).....	98
Tabelle 41: Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis in der TRITON-Studie – Studienpopulation –.....	111
Tabelle 42: Wahl des Zeitpunktes der Aufsättigungsdosis in Clopidogrel-Studien mit einer PCI.....	111
Tabelle 43: Leitlinien und Empfehlungen zu Clopidogrel / Prasugrel.....	122
Tabelle 44: Interaktionstest für Diabetes mellitus in der TRITON-Studie (Studienpopulation).....	126
Tabelle 45: Interaktionstest für Diabetes mellitus in der TRITON-Studie (Patienten < 75 Jahre).....	127
Tabelle 46: Umgang mit im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten	128
Tabelle 47: Charakterisierung der TRITON-Studie.....	156
Tabelle 48: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI	157
Tabelle 49: Art der Intervention im Rahmen der PCI.....	158
Tabelle 50: Gefäßerkrankungen in der Anamnese	159
Tabelle 51: Gesamtmortalität	160
Tabelle 52: Kardiovaskuläre Mortalität	161
Tabelle 53: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällig)	162
Tabelle 54: Nicht tödlicher Schlaganfall.....	164
Tabelle 55: Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.....	165
Tabelle 56: Weitere Revaskularisierungen (durch den behandelnden Arzt erhoben): Studienpopulation am Studienende	166
Tabelle 57: Kombiniertes Endpunkt (mit unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes): kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.....	167
Tabelle 58: Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses	169
Tabelle 59: Blutungsereignisse – STEMI- Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese.....	170
Tabelle 60: Blutungsereignisse – STEMI-Studienpopulation.....	172

Tabelle 61: Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen – STEMI- Patienten < 75 Jahre, \geq 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese	174
Tabelle 62: Neoplasien SUE	176
Tabelle 63: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE	178
Tabelle 64: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte , signifikante Blutungen sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit STEMI (Patienten < 75 Jahre, \geq 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese)	180

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening 24

Abbildung 2: Meta-Analyse Gesamtmortalität nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI 91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
ACEP	American College of Emergency Physicians
AD	Aufsättigungsdosis
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-metal stent (unbeschichteter Metallstent)
CABG	Corronary Artery Bypass Graft (kardiale Bypassoperation)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CK-MB	Creatin Kinase – Muscle Brain (Kreatinkinase – Muskel Hirn)
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2
CLARITY	Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products (Ausschuss für Arzneispezialitäten)
CREDO	Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
CT	Computertomografie
CURE	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy Study
DES	Drug-eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Europäische Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard-Ratio
IA	Instabile Angina
ICH	Intracranial hemorrhage (intrakranielle Blutung)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
JUMBO	Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LD	Loading Dose (Aufsättigungsdosis)
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomografie)
MW	Mittelwert
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
PCI	Perkutane Koronarintervention
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
SAS	Statistical Analysis System
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Abkürzung	Bedeutung
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRITON	TRial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet inhibition with Prasugrel
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalwertes)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Die Atherothrombose ist durch die Ruptur atherosklerotischer Gefäßläsionen und die dadurch ausgelöste Formation von Thromben und / oder arterioarteriellen und / oder kardioarteriellen Emboli charakterisiert. Atherosklerotische Gefäßläsionen stellen dabei einen diffusen Prozess dar, der in der Kindheit beginnt, und zunächst asymptomatisch während des Erwachsenenalters voranschreitet. Die chronische Phase der Atherothrombose ist von akuten Phasen abzugrenzen, die zumeist durch plötzliche, mehr oder weniger komplette Verlegungen der Gefäßlumina ausgelöst werden, die dann in der Regel zu einer Infarzierung des abhängigen Gewebes führen.

Atherosklerose und Atherothrombose betreffen im Grunde das gesamte arterielle Gefäßsystem, jedoch mit Präferenzen für bestimmte Regionen. Die klinischen Krankheitsbilder unterscheiden sich je nach betroffener Gefäßregion voneinander, wenn auch die Erkrankung aus ätiopathogenetischer Sicht als Entität aufgefasst wird [1]. Eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose ist die koronare Herzkrankheit (KHK).

Die koronare Herzkrankheit tritt meist als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung, die durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte) ausgelöst werden kann und Ausdruck einer Minderperfusion des Myokards ist. Zugrunde liegt in der Regel eine stenosierende Koronarsklerose, seltener kompliziert durch Spasmen der Koronararterien. Myokardiale Ischämien können ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen rhythmogenen Todesfällen sein. Die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten der Patienten mit chronischer KHK sind durch Angina pectoris Beschwerden eingeschränkt [2-7].

Akute Koronarsyndrome (AKS) stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse infolge einer Plaqueruptur oder -erosion ausgelöst werden. Klinisch treten sie in Form eines akuten Myokardinfarkts, einer instabilen Angina pectoris oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkte (NSTEMI, früher „nicht transmurale Infarkte“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkte“) von sog. ST-Streckenhebungsmyokardinfarkten (STEMI, früher „transmurale Infarkte“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkte“) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme (z. B. von Troponin), die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen wird der STEMI einerseits vom NSTEMI und von der instabilen Angina pectoris andererseits abgegrenzt. Der NSTEMI und die instabile Angina pectoris werden auch als AKS ohne ST-Streckenhebung (NSTE-AKS) zusammengefasst [8-15].

Hinter dem Begriff „instabile Angina pectoris“ verbergen sich verschiedene Schweregrade einer akuten koronaren Herzkrankheit mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten

und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend oder stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern [8]. Im Vergleich zum Myokardinfarkt fehlt die über die Normschwankung hinausgehende Erhöhung der kardialen Enzyme. Die Übergänge zu einer chronisch stabilen Angina pectoris wie auch zu einem NSTEMI sind fließend und die Abgrenzungen im Einzelfall unscharf. Entsprechend variieren die Angaben zur Inzidenz (ca. 350 000 bis 400 000 pro Jahr in Deutschland) [13]. Klinisch ist bei der instabilen Angina pectoris entscheidend, Patienten mit einem hohen Risiko für einen STEMI oder koronaren Todesfall zu erkennen, da sich hieraus spezifische Behandlungskonsequenzen ergeben [8,9]. Indikatoren für ein hohes Risiko sind dabei u. a. Beschwerden über mehr als 30 Minuten, passagere ST-Streckenhebungen oder -senkungen im EKG während der Beschwerden oder Zeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung im Anfall [9,13,15].

Die Behandlung besteht beim STEMI in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch eine perkutane koronare Intervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation, oder durch eine Fibrinolysetherapie. Auch die Akutgabe von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer „loading dose“ von 150 bis 325 mg und einer Erhaltungsdosis von 75 bis 100 mg ist etabliert und verbessert die Überlebenschance der Patienten [15,16]. Beim NSTEMI oder der instabilen Angina pectoris mit Risikokonstellation besteht die antithrombotische Standardtherapie in der Gabe von (möglichst fraktioniertem) Heparin und ASS. Bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, wird empfohlen, zusätzlich eine PCI durchzuführen. In diesem Rahmen kommen auch andere Antithrombotika wie Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zum Einsatz [8,11]. Aktuelle Leitlinien empfehlen weiterhin bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, bei denen primär keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die frühzeitige Behandlung mit einer „loading dose“ von 300 mg Clopidogrel und einer Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel pro Tag in Kombination mit ASS [8,11,15]. Die Empfehlungen zur Behandlung des STEMI sind allerdings uneinheitlich, und es fehlen Studien, die den Nutzen der häufig angewandten Clopidogrel-Gabe bei primärer PCI nach STEMI belegen [17]. Die Behandlung mit Clopidogrel ist in diesen Fällen auch nicht durch die Zulassung gedeckt [18].

Thienopyridine wie Clopidogrel und das neu entwickelte Prasugrel hemmen analog zu ASS irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über die Blockade des thrombozytären Adenosinrezeptors. Gemeinsame Endstrecke für die Wirkung von Thienopyridinen und ASS ist letztlich die verminderte Stimulation des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors, der Schlüsselstelle zur Aktivierung der Thrombozyten [19,20]. Aus der Hemmung der Thrombozyten, die eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen und daraus resultierender Komplikationen spielen, kann z. B. eine Reduktion der Mortalität, der Rate an Herzinfarkten und der Schlaganfallrate resultieren. Gleichzeitig ergibt sich aber auch die Gefahr von erhöhten Blutungskomplikationen, da die Blutgerinnung negativ beeinflusst werden kann.

Nutzen und Schaden von Clopidogrel plus ASS beim akuten Koronarsyndrom wurden bereits vom IQWiG bewertet [21]. Hierbei ergab sich u. a. ein Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel + ASS gegenüber der Monotherapie mit ASS hinsichtlich der Myokardinfarktrate bzw. Remyokardinfarktrate. Dem gegenüber steht ein Beleg für einen Schaden durch erhöhte Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel + ASS. Ein Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel + ASS ist beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung, also bei einer instabilen Angina oder einem NSTEMI, für einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten (Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate) belegt. Aus Analysen über den Zeitverlauf lässt sich allerdings ableiten, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkten insbesondere auf die Frühphase der Behandlung (bis Tag 90) zurückzuführen ist. Für Patienten mit einem STEMI liegen hingegen keine Studien zu einer längerfristigen Behandlung nach dem Krankenhausaufenthalt mit einer Kombinationsbehandlung aus Clopidogrel + ASS gegenüber der Monotherapie mit ASS vor. Somit gibt es keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Aufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS allein. Studien, in denen Patienten primär mit einer PCI behandelt wurden, wurden nicht identifiziert. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen und Schaden bei Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention unterschiedlich sind.

Prasugrel ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention durchgeführt werden soll. Wie auch bei Clopidogrel ist die Behandlung mit Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom nur in Kombination mit ASS zugelassen. Ein möglicher Vorteil in der Behandlung mit Prasugrel gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel wird darin gesehen, dass Prasugrel einen schnelleren Wirkeintritt aufweist und entsprechend kurzfristiger eingesetzt werden kann als Clopidogrel. Während Clopidogrel mit einer Verzögerung von 2 bis 4 Stunden nach Verabreichung einen maximalen Effekt auf die Thrombozyten zeigt, wird dieser bei Prasugrel schon innerhalb von 30 Minuten bis 1 Stunde erreicht [22,23]. Entsprechend wäre es z. B. möglich, vor dem Einsatz von Prasugrel abzuklären, ob für den Patienten eine koronare Bypassoperation notwendig ist, da in diesem Falle eine Behandlung mit einem Thienopyridin aufgrund eines gesteigerten Blutungsrisikos nicht empfohlen wird [8,24]. Ein weiterer Vorteil von Prasugrel wird darin gesehen, dass eine konsistentere Hemmung der Thrombozyten als mit Clopidogrel erreicht wird, was das Risiko von Komplikationen, z. B. einer Stentthrombose, reduzieren könnte. Ursächlich hierfür sind interindividuelle Unterschiede in der Metabolisierung der Thienopyridine [22,23].

Ob sich diese möglichen Vorteile einer Behandlung mit Prasugrel bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention auf der Ebene patientenrelevanter Endpunkte widerspiegeln, muss in adäquaten vergleichenden Studien untersucht werden. Dabei stellt sich auch die Frage, ob in solchen Vergleichsstudien eine ggf. zu beobachtende Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Komplikationen ohne

wesentliche Zunahme schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere schwerwiegender Blutungen, erreicht wird.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Prasugrel und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention. Die Bewertung erfolgt bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI im Vergleich zu einer Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder einer Monotherapie mit ASS mit oder ohne vorangegangene duale Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Für Patienten mit STEMI erfolgt die Bewertung aufgrund des Zulassungsstatus von Clopidogrel nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS. Die Ergebnisse werden getrennt für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. für Patienten mit einem STEMI bewertet.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 25.08.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung, Informationsbewertung sowie an der Erstellung des Vor- und Abschlussberichtes beteiligt waren.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurden mit Schreiben vom 06.01.2010 Patientenvertreterorganisationen zu einer Konsultation am 21.01.2010 eingeladen. Die Teilnahme wurde vonseiten der Patientenvertreter jedoch abgesagt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 03.03.2010 wurde am 15.03.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.04.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 12.05.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 21.06.2010) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 16.03.2011, wurde am 24.03.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 21.04.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 26.05.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Vergleich zum Vorbericht haben sich folgende wesentliche Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Zur Verbesserung der Transparenz wurde in die Kurzversion ein neuer Abschnitt zur ergänzenden Darstellung der Ergebnisse der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI aufgenommen, auch wenn diese keine Relevanz für das Fazit der Nutzenbewertung haben.
- Es erfolgte eine Nachrecherche in bibliografischen Datenbanken und öffentlich zugänglichen Studienregistern. Diese ergab neben zusätzlichen Informationen zu bereits bekannten und eingeschlossenen Studien Informationen zu mittlerweile abgeschlossenen Studien bzw. neu begonnenen Studien. Details zu dieser Recherche sind Abschnitt 4.2 und 5.1 zu entnehmen. Dabei wurde auch die in Anhang D dargestellte Liste potenziell relevanter laufender Studien aktualisiert. Eine Erweiterung des Studienpools ergab sich jedoch nicht.
- In Abschnitt 5.1.3 erfolgte eine Ergänzung, um die Unterschiede zwischen der TRITON-Studiendefinition für nicht tödliche Myokardinfarkte und den Anforderungen des IQWiG an diesen Endpunkt hervorzuheben.
- Der Abschnitt 5.2.1 wurde ergänzt um eine kritische Betrachtung des TRITON-Studiendesigns. In den jeweiligen Abschnitten zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten wird auf diesen Abschnitt verwiesen, um deutlich zu machen, dass diese Besonderheiten des TRITON-Studiendesigns maßgeblich dafür sind, dass kein Beleg aus der TRITON-Studie für Prasugrel + ASS abgeleitet werden kann. Ein entsprechender Hinweis wurde auch im Fazit ergänzt.
- Für den Endpunkt Neoplasien als SUE wird im Bericht statt eines eingeschränkten Hinweises auf einen größeren Schaden ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden formuliert, um der Unsicherheit des Ergebnisses der Nutzenbewertung für diesen Endpunkt Rechnung zu tragen.
- Im Ergebnisteil wurden die Schätzungen von nicht tödlichen Myokardinfarkten in der Zulassungspopulation am Studienende (Vorbericht Tabelle 15) und die Sensitivitätsanalysen zu signifikanten Blutungen (Vorbericht Tabelle 25) entfernt, da durch die Zusendung entsprechender Daten durch die Firma Lilly diese vom IQWiG durchgeführten Analysen nicht mehr notwendig waren. Ergebnisteil und Diskussion wurden entsprechend angepasst. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen und infolge der Erörterung des Vorberichtes wurden zusätzliche Daten u. a. zu nicht tödlichen Myokardinfarkten und signifikanten Blutungsereignissen von der Firma Lilly zur

Verfügung gestellt. In Abschnitt 6.6.7 wurden der Umgang mit diesen Daten und die Konsequenz für den vorliegenden Berichterläutert.

- Bei den Ergebnissen zur Kurzzeitbehandlung wurden die Meta-Analysen für nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen, basierend auf den Ergebnissen der JUMBO- und TRITON-Studie, aus dem Bericht entfernt. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gelieferten Daten zu klinisch auffälligen Myokardinfarkten und signifikanten Blutungen bei Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation lagen aussagekräftigere Daten aus der TRITON-Studie vor. Eine Kombination dieser Daten mit denen der JUMBO-Studie erschien daher nicht angemessen.
- Der Diskussionsteil zu nicht tödlichen Myokardinfarkten wurde aufgrund der Stellungnahmen und der zugesendeten Auswertungen überarbeitet. Entfernt wurde der Hinweis, dass die Definition der nicht tödlichen Myokardinfarkte in der TRITON-Studie der Universaldefinition ähnelt. Weiterhin wurden Anmerkungen zur Adjudizierung der nicht tödlichen Myokardinfarkte, die im Rahmen eines FDA-Reviews beschrieben wurden, aus dem Bericht gelöscht. Aufgrund der größeren Ergebnissicherheit bezüglich der nicht tödlichen Myokardinfarkte, die nach der Definition des IQWiG ausgewertet wurden, erschien diese Diskussion für das Fazit des Berichts nicht mehr relevant.
- Aus Abschnitt 6.4 wurde die Information entfernt, dass sich bei Patienten mit STEMI im Unterschied zu Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI für nicht tödliche Myokardinfarkte schon nach 30 Tagen numerisch eine maximale Risikoreduktion zeigt. Für die im Rahmen der Stellungnahmen eingereichte Auswertung klinisch auffälliger Myokardinfarkte ist diese Beschreibung nicht mehr zutreffend.
- Das Fazit (Kapitel 7) wurde für nicht tödliche Schlaganfälle korrigiert. Versehentlich wurde im Vorbericht angegeben, dass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel hinsichtlich der Reduktion von Schlaganfällen (bei Patienten **mit** Gefäßvorerkrankungen) besteht. Wie anhand der entsprechenden Subgruppenanalyse ersichtlich ist (Tabelle 21), treten nicht tödliche Schlaganfälle unter Prasugrel + ASS bei Patienten **ohne** Gefäßvorerkrankungen seltener auf.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI), bei denen keine Einschränkungen für die Verordnung von Prasugrel vorlagen. Laut Fachinformation ist der zulassungskonforme Einsatz insbesondere beschränkt auf Patienten ohne Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese [25]. Entsprechend der Zulassung ist es darüber hinaus notwendig, dass bei den Patienten eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die Gabe der Kombination von Prasugrel und ASS dar. Als Vergleichsintervention wurde die Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS oder eine Monotherapie mit ASS (ggf. mit Placebo) mit oder ohne vorangegangene duale Therapie bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI betrachtet. Für Patienten mit STEMI erfolgte die Bewertung gegenüber einer Monotherapie mit ASS.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. Für die Kombinationstherapie von Prasugrel und ASS bedeutete dies beispielsweise, dass bestimmte Vorgaben hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer eingehalten werden mussten, die sich aus der Fachinformation [25] ergaben: Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Prasugrel mit einer einzelnen 60-mg-Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 1-mal täglich 10 mg fortgesetzt werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg sollte die Behandlung mit einer einzelnen 60-mg-Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 1-mal täglich 5 mg fortgesetzt werden. Dies gilt auch für Patienten, die 75 Jahre und älter sind, wobei die Behandlung mit Prasugrel im Allgemeinen nicht empfohlen wird. Patienten, die Prasugrel einnehmen, müssen außerdem täglich 75 bis 325 mg ASS einnehmen. Der Behandlungszeitraum einer Therapie mit Prasugrel sollte maximal 12 Monate betragen.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die in den relevanten Studien erhobenen Endpunkte wurde überprüft, ob sie einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte zugeordnet werden können:

- Gesamtmortalität
- vaskulär bedingte Mortalität

- tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle
- tödlicher Schlaganfall
- andere vaskuläre Todesfälle
- kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität
 - nicht tödlicher Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisierungen wegen symptomatischer koronarer Herzkrankheit, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
 - nicht tödlicher Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Revaskularisierung wegen symptomatischer ischämisch zerebrovaskulärer Erkrankung
 - andere vaskuläre Ereignisse, insbesondere auch refraktäre koronare Ischämien
- Hospitalisierung
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Blutungen
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
 - Studienabbrüche wegen UEs
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Ergänzend wurde in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien überprüft, ob der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt wurden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Bezüglich der Beurteilung des Effekts hinsichtlich eines subjektiven Endpunkts (z. B. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) musste dieser mit entsprechend validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sein.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den vorliegenden Bericht wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten (ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese) mit akutem Koronarsyndrom (Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Kombinationsbehandlung mit Prasugrel und ASS (Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und ASS oder Monotherapie mit ASS mit oder ohne vorangegangene duale Therapie bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI; Monotherapie mit ASS bei Patienten mit STEMI (Abschnitt 4.1.2)
E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.1.3 formulierten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet; Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Gemäß Berichtsplan sollten, sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Prüf- oder Vergleichsinterventionen ergaben, die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Während der

Erarbeitung des Vorberichts ergab sich eine Konkretisierung des Zulassungsstatus für die Vergleichsintervention Clopidogrel und ASS. Diese wird in Abschnitt 4.5 näher erläutert und führte nachfolgend zu einer Anpassung der Zielsetzung und der Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts.

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) war es ausreichend, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen. Ansonsten wurden solche Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Die Mindesterfüllungsquote von 80 % galt auch für die Einschlusskriterien E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) bzw. E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen über den Nutzen einer Behandlung mit Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom lieferten.

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 22.03.2011 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken wurden folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen.

4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Eine Suche nach Hinweisen auf laufende bzw. abgeschlossene Studien erfolgte in folgenden via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken sowie in der Datenbank zu neu initiierten Studien der Firma Lilly:

- Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>; letzter Zugriff am 29.03.2011)
- Studienregister ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>; letzter Zugriff am 29.03.2011)
- Studienportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>; letzter Zugriff am 29.03.2011)
- Studienregister ClinicalTrials.ifpma.org (<http://clinicaltrials.ifpma.org>; letzter Zugriff am 29.03.2011)
- Datenbank zu neu initiierten Studien der Firma Lilly (<http://www.lillytrials.com/initiated/initiated.html>; letzter Zugriff am 29.03.2011)

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Die Internetseiten <http://www.ema.europa.eu> (letzter Zugriff am 18.03.2010) und <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff am 19.03.2010) wurden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der europäischen (European Medicines Agency – EMA) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration – FDA) Zulassungsbehörde durchsucht.

4.2.2.3 Anfrage an den Hersteller

Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Am 09.03.2010 wurde eine schriftliche Anfrage an die Firma Lilly Deutschland GmbH gestellt, um einen Überblick über alle durchgeführten bzw. laufenden Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Die Anfrage basierte auf einer bereits bestehenden Vereinbarung mit der Firma Lilly Deutschland GmbH vom 12.04.2006, in der die Übermittlung und Vertraulichkeit der

für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten geregelt sind.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die Suchergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken wurden zunächst in einer Datenbank zusammengeführt. Nach Duplikatbereinigung erfolgte die Selektion relevanter Publikationen. Die Selektion wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts 3 Kategorien zugeordnet:

1. Mögliche Dokumente zum Thema

Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen: a) Patienten mit akutem Koronarsyndrom, b) Studie mit Prasugrel, c) Humanstudie (kein Tierexperiment, Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

2. systematische Übersichten / HTA-Berichte zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine systematischen Reviews zur vorliegenden Fragestellung sind

Im zweiten Selektionsschritt wurden innerhalb der Dokumente zum Thema und der systematischen Übersichten / HTA-Berichte ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung sicher nicht erfüllten (Abschnitt 4.1.5).

Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien sowie innerhalb der Dokumente zum Thema dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Studien zugeordnet (Abbildung 1).

Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte wurden von einem Reviewer nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die so identifizierten, zusätzlichen potenziell relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz

bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. um weitere relevante Studien, die sich aus der schriftlichen Anfrage bei den Herstellern, durch die Suche in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie die Suche auf den Internetseiten der FDA und EMA (4.2.2) ergaben, ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht. Die Suche erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Wenn im Verlauf der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die anhand der vorhandenen Informationen (Publikationen) nicht beantwortet werden konnten, wurden zusätzlich Informationen angefragt. Zu Studien, für die in den jeweiligen Publikationen auf ein Firmensponsoring durch den Hersteller Lilly Deutschland GmbH hingewiesen wurde, erfolgte dies auf Basis der „Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung“ beim Hersteller selbst.

4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen der Anhörungsverfahren zum Berichtsplan und zum Vorbericht war bzw. ist die Benennung (zusätzlicher) relevanter Studien möglich. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt erfolgte die Extraktion der Daten anhand von standardisierten Datenextraktionstabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion und die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Bei diskrepanten Angaben zwischen dem Studienbericht und der Publikation wurden die Daten des Studienberichts in den Tabellen dargestellt. Sofern es sich dabei um relevante Diskrepanzen handelte, wurde dies vermerkt. Etwaige Diskrepanzen in der

Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die folgenden Zielgrößen wurden berücksichtigt:

Tabelle 2: Zielgrößen der Nutzenbewertung und entsprechende Endpunkte in den Studien

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Endpunkte in den Studien
Gesamt mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt mortalität
Vaskulär bedingte Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle • tödlicher Schlaganfall • andere vaskuläre Todesfälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Mortalität
Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • nicht tödlicher Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisierungen wegen symptomatischer koronarer Herzkrankheit, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz • nicht tödlicher Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Revaskularisierung wegen symptomatischer ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung • andere vaskuläre Ereignisse, insbesondere auch refraktäre koronare Ischämien 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht tödlicher Myokardinfarkt • Nicht tödlicher Schlaganfall • Revaskularisierungen (u. a. dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße)
Hospitalisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Zielgrößen der Nutzenbewertung und entsprechende Endpunkte in den Studien (Fortsetzung)

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Endpunkte in den Studien
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <ul style="list-style-type: none"> • Blutungen • Gesamtraten UE • Gesamtraten SUE • Studienabbrüche wegen UE 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachte TIMI-Major- / Minor-Blutungsereignisse (= signifikante Blutungen). • Durch eine koronare Bypassoperation verursachte TIMI-Major- / Minor-Blutungsereignisse (= signifikante Blutungen). • Lebensbedrohliche TIMI-, tödliche und intrakranielle Blutungen • Hämorrhagische UE und SUE • Neoplasien als SUE • Gesamtrate UE und SUE • Studienabbrüche aufgrund von UE
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar (siehe Tabelle 13).
Bewältigung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar.
Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar.
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar.
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar.
Effektmodifikation zu den o. g. Operationalisierungen der Zielgrößen	
Geschlecht (männlich / weiblich)	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Körpergewicht	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar.
Art des koronaren Stents (BMS / DES)	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Daten verfügbar.
Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI (Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis: vor / während / nach der PCI)	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Zielgrößen der Nutzenbewertung und entsprechende Endpunkte in den Studien (Fortsetzung)

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Endpunkte in den Studien
Effektmodifikation zu den o. g. Operationalisierungen der Zielgrößen	
Unterschiedliche ASS-Dosierungen	<ul style="list-style-type: none"> Keine relevanten Daten verfügbar.
TIMI-Risiko-Index (Q1, Q2, Q3, Q4 und Q5)	<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese (ja / nein)	<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
ASS: Acetylsalicylsäure; BMS: Bare metal stent (unbeschichteter Metallstent); CABG: Coronary Artery Bypass Graft (koronare Bypassoperation); DES: Drug eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent); PCI: perkutane Koronarintervention; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Neben den hier dargestellten Endpunkten konnten zusätzlich auch in den Studien berichtete, kombinierte Endpunkte, die sich aus den verschiedenen Zielgrößen der Nutzenbewertung ergeben (z. B. Zusammenfassung von kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall), in die Nutzenbewertung aufgenommen werden. Voraussetzung dafür war, dass alle Einzelkomponenten einzeln berichtet wurden und als patientenrelevant anzusehen waren. Außerdem wurden nur kombinierte Endpunkte einbezogen, die einen primären Endpunkt einer Studie darstellten oder die eine meta-analytische Zusammenfassung mehrerer Studien ermöglichten.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse gingen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [27].

Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [28]. Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [29]. In begründeten Ausnahmefällen wurden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds-Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kamen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [30].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [31]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären konnten. Dazu zählten methodische Faktoren (Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (Abschnitt 4.4.4).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wurde hierfür verwendet. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufte Effekt konnte

z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (z. B. ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Körpergewicht (z. B. < 60 kg vs. ≥ 60 kg)
- Art des koronaren Stents („bare-metal stent“ (BMS) oder „drug-eluting stent“ (DES))
- Zeitspanne zwischen
 - qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn
 - Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI
- unterschiedliche ASS-Dosierungen

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergab sich im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 1.0 vom 21.06.2010 dargestellten Methodik folgende Änderung:

- Am 23.03.2010 erfolgte durch den G-BA eine schriftliche Anfrage an die EMA, um zu klären, ob die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit STEMI, die einer perkutanen Koronarintervention unterzogen werden, zulassungskonform ist. Seitens der EMA wurde mitgeteilt, dass es sich bei der Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit PCI und Stentimplantation wegen eines STEMI um eine Behandlung außerhalb der Zulassung handelt. Entsprechend wird – sofern entsprechende Studien vorliegen – der Einsatz von Prasugrel + ASS bei Patienten mit einer PCI wegen eines STEMI für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich gegenüber einer Monotherapie mit ASS verglichen. Eine Nutzenbewertung gegenüber einer Kombinationstherapie aus Clopidogrel + ASS entfällt für diese Patientengruppe. Die Ergebnisse für den Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit einer PCI wegen eines STEMI werden im Anhang E ergänzend dargestellt.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß Einschlusskriterien im Abschnitt 4.1.5.

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Einschlusskriterien.

Zunächst wurden Duplikate aus dem Rechercheergebnis entfernt. Daraus ergaben sich insgesamt 1184 Treffer. Von diesen wurden 1116 als sicher nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) aussortiert. Es wurden 9 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Sekundärpublikationen ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Unter den verbleibenden 59 Dokumenten zum Thema befanden sich 43 Publikationen, die aufgrund des Nichterfüllens von Einschlusskriterien für die Bewertung nicht relevant waren. Insgesamt wurden somit 16 relevante Publikationen identifiziert, die insgesamt 2 relevanten Studien (TRITON und JUMBO) sowie der potenziell relevanten TACE-Studie zuzuordnen waren (siehe 5.1.2.3).

Die 19 aufgrund der Nichterfüllung des Kriteriums E6 ausgeschlossenen Studien waren 17 Treffer zu bereits eingeschlossenen Studien, die jedoch keine Vollpublikation darstellten (Abstracts zur eingeschlossenen TRITON- und JUMBO-Studie), 1 Abstract zu einer Studie, die bereits anhand der Vollpublikation auszuschließen war, und 1 Abstract zu einer indirekt vergleichenden Meta-Analyse, die für die Nutzenbewertung nicht relevant war.

In Anhang B sind die 43 Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant waren, aufgeführt, unterteilt nach dem jeweiligen Grund für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung. In Anhang C findet sich die Liste der 9 identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte.

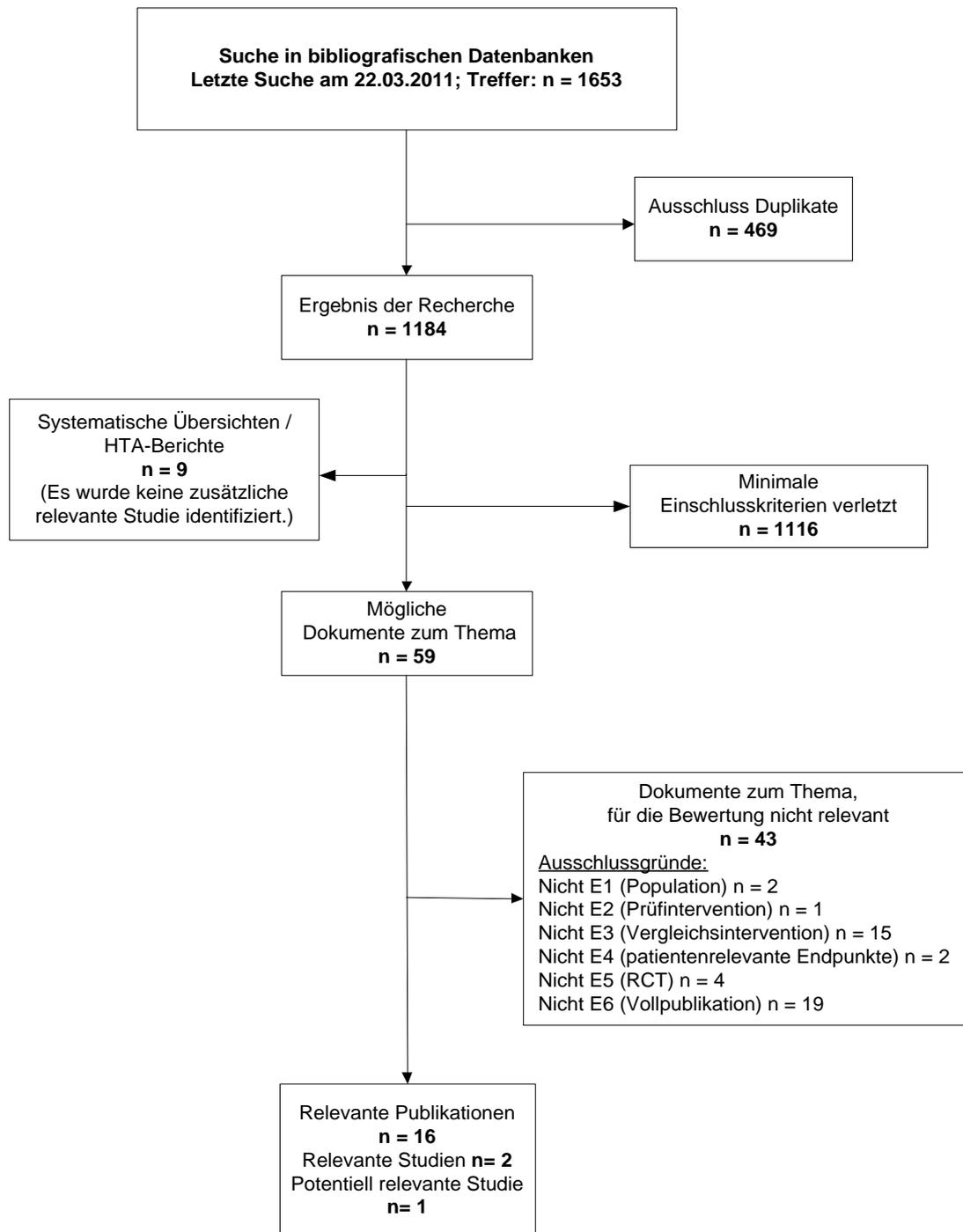


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Studienregister

Neben den bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und den Unterlagen der Hersteller (5.1.2.3) identifizierten Studien fand sich ein Hinweis auf 1 weitere potenziell relevante abgeschlossene Studie (CTRI/2009/091/001085) im Studienportal der WHO. Im Rahmen des Abgleichs und der Aktualisierung der Studienregistereinträge für die Erstellung des Abschlussberichtes wurde festgestellt, dass die im Vorbericht als laufend dargestellten Studien CTRI/2009/091/000571, CTRI/2009/091/000976 und H7T-MC-TACE nach der Veröffentlichung des Vorberichtes abgeschlossen wurden.

Zu den Studien CTRI/2009/091/000571, CTRI/2009/091/000976 und CTRI/2009/091/001085 fehlten insbesondere weitergehende Informationen zur Komedikation mit ASS und zur Verfügbarkeit getrennter Auswertungen für die instabile Angina / NSTEMI bzw. STEMI, sodass die im Register aufgeführten Kontaktpersonen angeschrieben wurden. Nur für die Studie CTRI/2009/091/000571 erfolgte eine Rückmeldung, die bestätigte, dass ASS als Komedikation verabreicht wurde und eine getrennte Auswertung für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. STEMI nicht durchgeführt wurde. Für die verbleibenden Studien CTRI/2009/091/001085 und CTRI/2009/091/000976 blieb insbesondere unklar, ob ASS als Komedikation verabreicht wurde und ob eine getrennte Auswertung für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. STEMI vorlag.

Zusammenfassend ist aufgrund der Studiengröße und Studiendauer (Tabelle 3) dieser 3 Studien davon auszugehen, dass die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung eine eingeschränkte Relevanz hätten. Daher und aufgrund der oben geschilderten Unklarheiten wurde auf weitere Anfragen und den Einschluss der Studien verzichtet.

Für die ebenfalls zwischenzeitlich abgeschlossene H7T-MC-TACE-Studie wurde der Studienbericht von der Firma Lilly angefordert (5.1.2.3).

Tabelle 3: Nach Veröffentlichung des Vorberichtes abgeschlossene Studien

Protokollnummer	Publikationsstatus	Studiengröße (Anzahl Patienten)	Studiendauer (Monate)	geplantes Studienende
Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei AKS (NSTEMI + STEMI) und PCI				
CTRI/2009/091/000571	Keine Publikation genannt.	220	3	Januar 2011
NCT00830960 H7T-MC-TACE	Ge (2010) [32]	720	3	Juni 2010
Prasugrel vs. Clopidogrel bei AKS (NSTEMI + STEMI)				
CTRI/2009/091/000976	Keine Publikation genannt.	200	5	laut Studienregister bereits abgeschlossen
CTRI/2009/091/001085	Keine Publikation genannt	240	3	laut Studienregister bereits abgeschlossen
AKS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt				

In den Studienregistern fand sich ein zusätzlicher Hinweis auf 1 weitere potenziell relevante Studie, die zum Zeitpunkt der Recherche noch nicht abgeschlossen war (JapicCTI-101339). Diese Studie ist in Anhang D aufgeführt.

Von den verbleibenden im Vorbericht aufgeführten potenziell relevanten laufenden Studien wurde die Studie H7T-MC-TACW wegen zu geringer Ereignisraten für den primären Endpunkt abgebrochen. Sie war davon unabhängig für den vorliegenden Bericht nicht relevant, da sie bei Patienten mit elektiver PCI und damit außerhalb der Zulassung von Clopidogrel durchgeführt wurde. Die Studie H7T-MC-TADF wurde nachträglich als nicht relevant identifiziert, da in dieser Studie ein Vergleich durchgeführt wurde, der für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz hat (Aufteilung der Aufsättigungsdosis mit Prasugrel – nach der Diagnose und zum Zeitpunkt der PCI – vs. Aufsättigungsdosis mit Prasugrel zum Zeitpunkt der PCI). Auch die Studien NCT00977938 (DAPT-Studie) und NCT00954707 wurden nachträglich als für die Nutzenbewertung nicht relevant identifiziert (die eingeschlossenen Patienten zeigten kein AKS, die Randomisierung zu Placebo + ASS oder Clopidogrel + ASS oder Prasugrel + ASS erfolgte nach einer nicht randomisierten 12-monatigen Behandlungsphase mit einem zugelassenen Thienopyridin bei Patienten mit PCI und Stenteinlage [BMS / DES], die innerhalb der 12 Monate u. a. keinen Myokardinfarkt oder Stentthrombosen aufwiesen).

Zusammenfassend ergab die aktualisierte Suche in Studienregistern eine zwischenzeitlich abgeschlossene relevante Studie (TACE), die bereits auch schon im Rahmen der

bibliografischen Recherche zum potenziellen Einschluss in den Bericht identifiziert worden war. Zum weiteren Vorgehen siehe 5.1.2.3.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

In den Zulassungsdokumenten auf den Webseiten der FDA [33,34] und der EMA [35] wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

5.1.2.3 Herstellerunterlagen

Im Verlauf des Projekts wurde die Firma Lilly GmbH Deutschland als Hersteller von Prasugrel angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihrem Präparat gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch den Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Voraussetzung für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Wie bereits unter 4.2.2.3 erwähnt, lag eine solche Vereinbarung in genereller Form mit der Lilly Deutschland GmbH bereits vor, sodass ein erneuter Abschluss für die vorliegende Nutzenbewertung nicht notwendig war.

Die Firma Lilly Deutschland GmbH stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung dieser Unterlagen ergab in Ergänzung zu den bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien H7T-MC-TAAL (im Weiteren als TRITON-Studie bezeichnet) und H7T-MC-TAAH (im Weiteren als JUMBO-Studie bezeichnet) Hinweise auf eine weitere abgeschlossene potenziell relevante Studie H7T-MC-TABM. Die Studie H7T-MC-TACE wurde im Rahmen der Erstellung des Vorberichtes als laufende potenziell relevante Studie identifiziert. Beim Erstellen des Abschlussberichtes und bei der Aktualisierung der Studienregisterrecherche wurde festgestellt, dass die Studie im Juni 2010 abgeschlossen wurde (siehe 5.1.2.1).

Folgende Studienberichte wurden nachfolgend seitens des Herstellers übermittelt:

- H7T-MC-TAAL (TRITON) [36], außerdem wurden der statistische Analyseplan [37] und eine Auswertung, die für das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [38] erstellt wurde, übermittelt
- H7T-MC-TAAH (JUMBO) [39]
- H7T-MC-TABM [40]

- H7T-MC-TACE [41]

Die Studie H7T-MC-TABM wurde anhand des Studienberichtes als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft, da in dieser Studie eine PCI keine Voraussetzung war, um eine Behandlung mit Prasugrel zu beginnen. Für die Studie H7T-MC-TACE lag keine getrennte Auswertung für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. STEMI vor. Anhand des Studienberichts war ersichtlich, dass die Anzahl der Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI (45 Patienten) und STEMI (72 Patienten), die mit der für die Nutzenbewertung relevanten Dosierung von 60 mg / 10 mg Prasugrel behandelt wurden, relativ gering war. Aufgrund dieser Tatsache und der kurzen Studiendauer (3 Monate) ist nicht davon auszugehen, dass das Fazit der Nutzenbewertung wesentlich durch die TACE-Studie beeinflusst würde, weshalb von der Anforderung getrennter Auswertungen und dem Einschluss der Studie in die vorliegende Nutzenbewertung abgesehen wurde. Abschnitt 8.1 stellt die zu dieser Studie verfügbaren Referenzen dar.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

Bei der Bearbeitung des Studienberichtes zur TRITON-Studie ergaben sich Fragen, die zusätzliche Informationen des Herstellers erforderlich machten. Es erfolgte daher eine Anfrage nach weiteren, gesonderten Auswertungen an die Lilly Deutschland GmbH. Primäres Ziel war hierbei, Datenmaterial zu erhalten, welches eine Nutzenbewertung konform mit der Zulassung zuließ. Der Inhalt der Anforderung ist nachfolgend zusammenfassend dargestellt:

A. Analysen für eine zulassungskonforme Studienpopulation

In der TRITON-Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Behandlung mit Prasugrel aus heutiger Sicht nicht zulassungskonform war. Entsprechend wurde eine Auswertung benötigt, die durch folgende Einschränkungen zur Patientenpopulation in der TRITON-Studie definiert ist. Diese Population wird im Folgenden als „Zulassungspopulation“ definiert:

1. Patienten ≥ 75 Jahre und Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg dürfen nur mit max. 5 mg Prasugrel behandelt worden sein. Da laut Studienbericht 10 mg Prasugrel verabreicht wurden, sind Patienten ≥ 75 Jahre und mit < 60 kg bei der Bewertung auszuschließen.
2. Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese besteht eine Kontraindikation für Prasugrel. Diese Patienten sind bei der Bewertung ebenfalls auszuschließen.
3. Primäre oder verzögerte PCI als Index-Eingriff (keine geplante initiale koronare Bypassoperation oder reine Medikamentenbehandlung).

Der notwendige Beobachtungszeitpunkt ist 12 Monate (360 Tage) nach Behandlungsbeginn (bzw. früher, falls die maximale Beobachtungszeit weniger als 12 Monate betrug). Dies

entspricht der Zulassung, die eine maximale Behandlungsdauer mit Prasugrel von 12 Monaten vorsieht.

Darüber hinaus sollten alle Analysen (zu Endpunkten sowie zu Charakteristika der Zulassungspopulation) sowohl zusammengefasst für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und STEMI durchgeführt werden als auch separat für diese beiden Gruppen.

Die o. g. Auswertungen wurden für diverse relevante Endpunkte angefordert, z. B. den primären kombinierten Endpunkt der Studie, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkt.

Weiterhin wurde für 2 relevante Endpunktkomplexe des Studienberichtes (nicht tödlicher Myokardinfarkt und TIMI-Major- / -Minor-Blutungen) eine um die folgenden Aspekte ergänzte Auswertung angefordert:

1. Zusätzlich zur Analyse für nicht tödliche Myokardinfarkte nach der im Studienbericht dargestellten Definition sollte eine Auswertung durchgeführt werden, die lediglich solche nicht tödlichen Myokardinfarkte adressiert, die als klinisch relevant zu betrachten sind. Im Unterschied zur Definition eines nicht tödlichen Myokardinfarktes im Studienbericht, bei der alleinige Anstiege der kardialen Biomarker über bestimmte Grenzwerte für die Diagnose ausreichen, sollten für die Analyse klinisch relevanter nicht tödlicher Myokardinfarkte nur solche betrachtet werden, die zusätzlich bspw. mit EKG-Veränderungen oder mindestens 20 min andauernden Schmerzen im Brustbereich einhergingen. Diese Definition weicht von der Studiendefinition (siehe auch Anhang F) ab (Abweichungen fett hervorgehoben). Solche Myokardinfarkte werden im vorliegenden Bericht als „klinisch auffällige Myokardinfarkte“ bezeichnet. Klinisch auffällige Myokardinfarkte mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - a. ST-Streckenhebung = Definition wie im Studienbericht angegeben.
 - b. Spont = spontane MI – CK-MB oder Troponin > ULN, UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Streckenabweichung \geq 1 mm in einer oder mehreren Ableitungen **oder hämodynamische Dekompensation.**
 - c. P = PCI – CK-MB > 3x ULN in mind. 2 Proben nach der PCI oder CK-MB > 5x ULN in einer Probe, falls es sich um die letzte verfügbare Probe handelt und \geq 12 Stunden nach der PCI entnommen wurde **UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Streckenabweichung \geq 1 mm in einer oder mehreren Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation.**

- d. C = koronare Bypassoperation (CABG) – CK-MB > 10x ULN in einer Probe nach der CABG **UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Streckenabweichung \geq 1 mm in einer oder mehreren Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation.**
 - e. Neu aufgetretene Q-Zacke (Definition wie im Studienbericht angegeben).
2. Die Auswertung der Blutungsereignisse (TIMI-Major- / -Minor-Blutungen) sollte nicht getrennt nach Blutungen erfolgen, die vermutlich durch eine koronare Bypassoperation bzw. nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden, sondern zusammengefasst dargestellt werden.

Diese ergänzenden Auswertungen sollten auch für die Gesamtpopulation (in Abgrenzung zur oben beschriebenen Zulassungspopulation) der TRITON-Studie durchgeführt werden.

B. Subgruppenanalysen

Es wurden Subgruppenanalysen für die o. g. Endpunktergebnisse zur Zulassungspopulation angefordert. Diese umfassten beispielsweise Geschlecht und Alter.

Weiterhin wurden Interaktionstests für den Test auf Gleichheit des Behandlungseffektes in der Zulassungs- und Nichtzulassungspopulation für die patientenrelevanten Endpunkte angefordert. Diese Tests sollten auch innerhalb der Zulassungspopulation und für bestimmte Patientenpopulationen (AKS, Angina pectoris / NSTEMI, STEMI) innerhalb der Zulassungspopulation durchgeführt werden.

Die Anforderung der beschriebenen Auswertungen erfolgte am 07.07.2010 mit einer Frist von 4 Wochen.

Nach Anfrage seitens der Firma Lilly Deutschland GmbH erfolgte am 23.07.2010 eine Telefonkonferenz zwischen IQWiG-Vertretern und Vertretern des Herstellers. Im Rahmen dieser Telefonkonferenz wurde vereinbart, dass die Zulassungspopulation (siehe oben) nicht um die Patienten mit koronarer Bypassoperation oder einer Medikamentenbehandlung reduziert werden sollte. Begründet wurde dies mit einem erheblichen Mehraufwand, der zu einer verzögerten Bereitstellung der Studiendaten geführt hätte. Da der Anteil der Patienten in der Studienpopulation, die initial keine PCI erhielten, nur ca. 1,4 % (in der Zulassungspopulation 1,1 %) betrug, wurde dies als vermutlich unkritisch eingestuft. Neben dieser Einschränkung der Datenlieferung zum o. g. Abschnitt A wurden im Rahmen dieser Telefonkonferenz auch die Subgruppenanalysen zum Abschnitt B hinsichtlich der Endpunktauswahl eingegrenzt. Nach dieser erfolgten Anpassung und Reduzierung der angeforderten Analysen wurden Lieferungsfristen von 4 Wochen (Abschnitt A, 20.08.2010) und 8 Wochen (Abschnitt B, 17.09.2010) vereinbart.

Mit Vorankündigung einer jeweiligen Zeitverzögerung seitens des Herstellers erfolgten die Datenlieferungen am 07.09.2010 und 21.09.2010 (Abschnitt A) und am 06.10.2010 bzw. am 15.10.2010 (Abschnitt B). Die vom IQWiG angeforderten zusätzlichen Auswertungen zu nicht tödlichen Myokardinfarkten und zu Blutungsereignissen wurden zunächst nicht geliefert, jedoch im Anhörungsverfahren zum Vorbericht (siehe 5.1.4).

Die gelieferten Daten wurden, soweit möglich und sinnvoll, in die Nutzenbewertung aufgenommen. Der Umgang mit diesen Informationen ist bei den Ergebnissen zu den jeweils benannten Endpunkten aufgeführt.

5.1.4 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt. Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht wurden zusätzliche Daten geliefert. Mit den Stellungnahmen der Firmen Lilly und Daiichi Sankyo am 21.04.2011 erfolgte die Lieferung von ergänzenden Daten zu nicht tödlichen Myokardinfarkten (u. a. die vom IQWiG geforderte Auswertung; siehe 5.1.3). Im Rahmen einer Nachreichung zur Erörterung des Vorberichtes erfolgte am 10.06.2011 die Lieferung von Daten zu signifikanten Blutungsereignissen in der geforderten zusammenfassenden Auswertung von Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation (siehe 5.1.3). Die gelieferten Daten wurden, soweit möglich und sinnvoll, in die Nutzenbewertung aufgenommen. Der Umgang mit diesen Informationen ist bei den Ergebnissen zu den jeweils benannten Endpunkten beschrieben, im Rahmen der Diskussion gewürdigt und für Patienten mit STEMI in Anhang E berücksichtigt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Anhand der bibliografischen Literaturrecherche und des Abgleichs von Studienregistern sowie Zulassungs- und Herstellerunterlagen wurden 2 Studien, die TRITON- und die JUMBO-Studie, in die Nutzenbewertung eingeschlossen (Tabelle 4). Die dazugehörigen Literaturzitate sind in Abschnitt 8 aufgeführt. Als primäre Informationsquelle wurde der Studienbericht betrachtet.

Tabelle 4: Studienpool

Studie	Vorhandene Datenquellen			Einschluss in die Nutzenbewertung
	Publikation ^a	Registerbericht	Studienbericht	
TRITON-TIMI 38 (TRITON-Studie)	ja	ja	ja ^b	ja
JUMBO-TIMI 26 (JUMBO-Studie)	ja	ja	ja	ja
H7T-MC-TACE	ja ^c	nein	ja	nein ^d
CTRI/2009/091/000571	nein	nein	nein	nein ^d
CTRI/2009/091/000976	nein	nein	nein	nein ^e
CTRI/2009/091/001085	nein	nein	nein	nein ^e

a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.
b: Zusätzlich zum Studienbericht wurden vom Hersteller der statistische Analyseplan und weitere zusätzliche Auswertungen sowie ein Bericht, der für das NICE verfasst wurde, an das IQWiG versendet.
c: Zum Studiendesign.
d: Keine getrennte Auswertung für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. STEMI bei geringer Anzahl eingeschlossener Patienten.
e: Unklar, ob ASS als Komedikation verabreicht wurde und ob eine getrennte Auswertung für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. STEMI durchgeführt wurde.
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt;
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsintervention

Für die TRITON-Studie wurde, wie unter 5.1.3 beschrieben, vom Hersteller zusätzlich eine gesonderte Auswertung angefordert, die nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Bei der JUMBO-Studie wurde nur die Behandlungsgruppe berücksichtigt, die Prasugrel entsprechend der zugelassenen Dosierung (10 mg) erhielt. Weiterhin wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen aufgrund einer instabilen Angina / NSTEMI eine PCI durchgeführt wurde.

Für Patienten mit STEMI, die im Rahmen einer PCI mit Prasugrel behandelt wurden, konnte keine Studie identifiziert werden, in der die Vergleichsbehandlung entsprechend der Zulassung erfolgte (Monotherapie mit ASS). Die Ergebnisse der TRITON-Studie zu Patienten mit STEMI, die – nicht zulassungskonform – mit Clopidogrel + ASS behandelt wurden, sind in Anhang E dargestellt.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Es wurden eine Langzeitstudie (TRITON) und eine Kurzzeitstudie (JUMBO) identifiziert. Beide Studien waren aktivkontrollierte, multizentrische RCTs und führten einen

Parallelgruppenvergleich durch. Eine Übersicht zu den beiden Studien sowie Angaben zum Design und den Ein- bzw. Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 5 und Tabelle 6.

TRITON-Studie

Ziel der TRITON-Studie war es, die Hypothese zu überprüfen, dass eine Behandlung von Patienten mit AKS mit Prasugrel + ASS, bei denen eine PCI vorgesehen ist, einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS überlegen ist. Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI und Schlaganfall bei einem Follow-up von mindestens 6 und höchstens 15 Monaten. Die Beobachtungszeit der Studie sollte dabei im Median mindestens 12 Monate betragen. Insgesamt wurden 13 608 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon hatten ca. 74 % (N: 10 074) Patienten eine instabile Angina / NSTEMI und ca. 26 % (N: 3534) Patienten einen STEMI. Die insgesamt eingeschlossenen Patienten werden im Weiteren als Studienpopulation bezeichnet (Tabelle 5).

Die Behandlung der Studienpopulation mit Prasugrel entsprach nicht in allen Fällen den Zulassungsbedingungen in Deutschland. So wurden Patienten über 75 Jahre oder mit einem Körpergewicht unter 60 kg mit 10 mg Prasugrel anstatt mit 5 mg behandelt. Weiterhin wurden in die Studie Patienten mit einer Kontraindikation für Prasugrel (TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) eingeschlossen. Mit einer realen Studiendauer von im Median 14,5 Monaten wurde außerdem die Behandlung mit Prasugrel über den maximal zugelassenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde ergänzend zum Studienbericht eine Auswertung angefordert, die die entsprechenden Kriterien der Zulassung erfüllte (5.1.3). Diese Patientenpopulation wird im Weiteren als Zulassungspopulation bezeichnet (Tabelle 5). Die Zulassungspopulation umfasste insgesamt 10 804 Patienten, dabei wurden ca. 73,5 % (N: 7938) Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und ca. 26,5 % (N: 2866) Patienten mit STEMI behandelt.

Die Gabe der Studienmedikation (Prasugrel oder Clopidogrel) war in der TRITON-Studie nicht direkt nach Diagnosestellung möglich, sondern erst dann, wenn die Indikation zur Durchführung einer PCI gestellt wurde. Für Patienten mit NSTEMI stellt die PCI eine von mehreren Therapieoptionen dar, sodass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht regelhaft auch die Indikation zur PCI gestellt wird. Designbedingt wurde daher in der TRITON-Studie die Behandlung mit Clopidogrel verzögert begonnen (im Mittel etwa 38 Stunden nach Symptombeginn). Im Gegensatz dazu wurde in der CURE-Studie (die den Nutzen einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel + ASS bei NSTEMI belegt) die Behandlung unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen (im Mittel 14 Stunden nach Symptombeginn bei denjenigen Patienten, die mit einer PCI behandelt wurden) [21]. In der CURE-Studie zeigte sich der Nutzen der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung bereits früh, nämlich innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Behandlung.

Daraus leitet sich auch die Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ab [42], die eine schnellstmögliche Behandlung mit Clopidogrel nach Diagnosestellung vorsieht. Letztlich wurde durch das Design der TRITON-Studie verhindert, dass die Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel im Hinblick auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse optimal eingesetzt wurde. Es bestehen aufgrund der Ergebnisse der CURE-Studie begründete Zweifel daran, dass die Ergebnisse der TRITON-Studie auf die übliche Behandlungssituation (rascher Therapiebeginn nach Diagnosestellung) übertragbar sind. Diese können auch durch Analysen zum Einfluss des Behandlungsbeginns in Bezug zur PCI (siehe Abschnitt 5.3.4.1) nicht ausreichend entkräftet werden, da diese den Einfluss eines späten Behandlungsbeginns im Bezug zum Symptombeginn nicht adressieren. Die Zweifel an der Übertragbarkeit bestehen auch für andere Endpunkte als Myokardinfarkte, da auch diese durch einen verzögerten Behandlungsbeginn beeinflusst worden sein konnten. Dies gilt beispielsweise auch für Blutungen, wobei hier eher von einer Effektänderung zu Ungunsten von Prasugrel ausgegangen werden müsste, da das Blutungsrisiko in der Clopidogrel-Gruppe durch den verzögerten Behandlungsbeginn reduziert worden sein könnte. Insgesamt bleibt festzustellen, dass die Aussagekraft der TRITON-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung auf Grund dieses grundsätzlichen Kritikpunkts eingeschränkt ist.

Jumbo-Studie

Die Jumbo-Studie wurde an insgesamt 904 Patienten mit elektiver oder dringlicher Indikation für eine PCI als dreiarmlige Dosis-Wirkungs-Studie bis zu 35 Tage mit unterschiedlichen Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen für Prasugrel durchgeführt (Aufsättigungsdosis 40 mg / tägliche Erhaltungsdosis 7,5 mg bzw. 60 mg / 10 mg/Tag bzw. 60 mg / 15 mg/Tag). Primärer Endpunkt in dieser Studie war die Rate der nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachten signifikanten Blutungen (nach den TIMI-Kriterien für Major- und Minor-Blutungen). Zusätzlich wurde ein kombinierter Endpunkt bestehend aus folgenden Ereignissen in der Studie untersucht: Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI, Schlaganfall, klinische Zielgefäßthrombose, Re-Hospitalisierung aufgrund eines wiederkehrenden ischämischen Ereignisses. Als Komparator wurde eine Standarddosierung von Clopidogrel verabreicht (Aufsättigungsdosis 300 mg / tägliche Erhaltungsdosis 75 mg). Zusätzlich erhielten alle Patienten 325 mg ASS. In die für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen (Prasugrel 60 mg / 10 mg/Tag vs. Clopidogrel 300 mg / 75 mg/Tag) wurden insgesamt 454 Patienten eingeschlossen (Tabelle 5), von denen bei 187 Patienten eine PCI aufgrund eines AKS durchgeführt wurde. Der Anteil der Patienten, bei denen eine PCI im Rahmen einer instabilen Angina oder eines NSTEMI durchgeführt wurde, betrug dabei ca. 93 % (N: 174) der Patienten mit AKS. Die Behandlung mit Prasugrel und Clopidogrel wurde während der PCI begonnen. Patienten über 75 Jahre sowie Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder einem hämorrhagischen bzw. nicht hämorrhagischen Schlaganfall in der Anamnese (innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn) wurden ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Patienten mit STEMI wurden nicht weiter für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Behandlung mit Clopidogrel außerhalb der Zulassung erfolgte.

Weiterhin wurden die Ergebnisse von Patienten bei denen eine PCI z. B. aufgrund einer chronisch stabilen Angina oder In-Stent-Stenose notwendig war nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten (ITT-Population)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Langzeitstudie					
TRITON-TIMI 38	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel Prasugrel (60 mg LD, dann 10 mg Erhaltungsdosis) + ASS (75 – 325 mg; Erhaltungsdosis von 75 – 162 mg empfohlen) Clopidogrel (300 mg LD, dann 75 mg Erhaltungsdosis) + ASS (75 – 325 mg; Erhaltungsdosis von 75 – 162 mg empfohlen)	≥ 12 Monate (mediane Beobachtungs-zeit); ≥ 6 Monate (Mindestnachbeobachtungszeit)	Zulassungspopulation (siehe 5.2.1): [Pra + A] 5421 Davon Patienten mit IA / NSTEMI: 3969 (73 %) STEMI: 1452 (27 %) [C + A] 5383 Davon Patienten mit IA / NSTEMI: 3969 (74 %) STEMI: 1414 (26 %) Studienpopulation: [Pra + A] 6813 Davon Patienten mit IA / NSTEMI: 5044 (74 %) STEMI: 1769 (26 %) [C + A] 6795 Davon Patienten mit IA / NSTEMI: 5030 (74 %) STEMI: 1765 (26 %)	725 Studienzentren in 30 Ländern (Nord- + Südamerika, West- + Osteuropa, Australien, Israel, Südafrika, Neuseeland) November 2004 – Juli 2007	Primär: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität ^b , nicht tödlicher MI ^c oder nicht tödlicher Schlaganfall ^d bei einem Follow-up von mindestens 6 und höchstens 15 Monaten. Sekundär: Primärer Endpunkt an Tag 30 und 90 nach Randomisierung; Gesamtmortalität; kardiovaskuläre Mortalität; nicht tödlicher MI; nicht tödlicher Schlaganfall; Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses ^e ; dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße ^f ; Blutungsereignisse; unerwünschte Ereignisse.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Kurzzeitstudie					
JUMBO-TIMI 26	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel Prasugrel (60 mg LD, dann 10 mg Erhaltungsdosis) + ASS 325 mg ^g Clopidogrel (300 mg LD, dann 75 mg Erhaltungsdosis) + ASS 325 mg	bis zu 35 Tage	[Pra + A] 200 Davon Patienten mit IA / NSTEMI: 80 (40 %) STEMI: 6 (3 %) [C + A] 254 Davon Patienten mit IA / NSTEMI: 94 (37 %) STEMI: 7 (3 %)	88 Studienzentren in den USA und Kanada April 2003 – Januar 2004	Primär: Nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachte signifikante Blutung (TIMI-Major ^h - + TIMI-Minor ⁱ -Blutung). Sekundär: Kombiniertes Endpunkt: Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI, Schlaganfall ^k , klinische Zielgefäßthrombose, Re-Hospitalisierung aufgrund eines wiederkehrenden ischämischen Ereignisses ^l ; Gesamtmortalität; nicht tödlicher MI.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Fortsetzung)

- a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: Tod aufgrund einer dokumentierten kardiovaskulären Ursache. Zusätzlich Todesfälle, die nicht eindeutig als nicht kardial zugeordnet werden konnten.
- c: Zur Definition siehe Anhang F.
- d: Der akute Beginn eines neuen persistierenden neurologischen Defizits, welches > 24 h andauerte. CT oder MRI wurde dringend empfohlen (zur Unterstützung des klinischen Bilds). Der nicht tödliche Schlaganfall wurde auf Basis der vorliegenden Aufnahmen als ischämisch oder hämorrhagisch klassifiziert. Ohne Aufnahmen erfolgte die Einstufung unter „unbestimmte Ursache“.
- e: Re-Hospitalisierung aufgrund von Symptomen einer Myokardischämie im Ruhezustand mit mindestens einem der folgenden Parameter: neue ST-Segmentabweichung (≥ 1 mm) oder Durchführung einer PCI oder koronaren Bypass-Operation während des bestehenden Krankenhausaufenthaltes. Die Revaskularisierung konnte die Gefäße umfassen, die beim initialen Eingriff dilatiert wurden, und/oder zusätzlich Gefäße. Nicht eingeschlossen sind geplante Re-Hospitalisierungen für die Durchführung einer gestuften PCI, die während des Indexereignisses identifiziert wurde.
- f: PCI oder koronare Bypass-Operation bei wiederkehrender Ischämie, die nach Einschätzung des Untersuchers nicht elektiv war und nicht für mehr als 24 h aufgeschoben werden konnte. Der Eingriff musste das Gefäß bzw. die Gefäße einschließen, die bei der initialen PCI dilatiert wurden.
- g: Es wurde nur die zulassungskonforme Prasugrel-Dosierung in die Nutzenbewertung aufgenommen.
- h: Intrakranielle hämorrhagische (ICH) oder offensichtliche Blutung assoziiert mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 5 g/dL
- i: Klinisch offensichtliche Blutung assoziiert mit einem Absinken des Hämoglobins um ≥ 3 g/dL aber < 5 g/dL.
- j: Klinisch offensichtliche Blutung assoziiert mit einem Absinken des Hämoglobins um < 3 g/dL
- k: Gefäßbedingtes, fokales neurologisches Defizit, welches > 24 h andauerte.
- l: Ischämische Schmerzen im Ruhezustand, mit einer Dauer > 10 min, die zu der Entscheidung führten, den Patienten erneut ins Krankenhaus aufzunehmen.
- A: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; CT: Computertomografie; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ICH: intrakranielle Blutung; ITT: intention to treat; LD: Loading dose; MI: Myokardinfarkt; MRI: Magnetresonanztomografie; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Langzeitstudie		
TRITON	Moderate bis Hochrisiko instabile Angina ^a / NSTEMI ^b oder STEMI ^c PCI; Alter \geq 18 Jahre	Kardiovaskulär: kardiogener Schock, refraktorische ventrikuläre Arrhythmie, NYHA-Klasse IV Herzinsuffizienz. Blutungen: indirekte < 24 h und direkte Fibrinolytika < 48 h vor der Randomisierung; aktive innere Blutungen oder Krankengeschichte mit Blutungsneigung; hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, ischämischer Schlaganfall \leq 3 Monate vor dem Screening, intrakranielle Neoplasien, arteriovenöse Fehlbildung oder Aneurysmen; INR > 1,5; Thrombozytenzahl < 100 000 /mm ³ , Anämie (Hämoglobinwert < 10 g/dL). Vorherige / begleitende Therapie: Thienopyridin (Ticlopidin oder Clopidogrel) \leq 5 Tage vor der PCI, orale Antikoagulantien oder andere gerinnungshemmende Therapie, tägliche Behandlung mit NSAR oder COX-2 Inhibitoren. Generell: Schwere Leberfunktionsstörung (z. B. Leberzirrhose oder portale Hypertonie).

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Kurzzeitstudie		
JUMBO	<p>Durchführung einer elektiven oder dringlichen PCI mit einer geplanten Koronarstentimplantation</p> <p>Native Koronararterienstenose von > 60 % (visuelle Bestimmung), die zugänglich ist für ≤ 2 zugelassene Stents (die Behandlung mehrerer Läsionen oder multiples Stenting war akzeptabel, sofern alle Läsionen mit einem einzelnen Eingriff behandelt werden konnten)</p> <p>Alter 18 – 75 Jahre</p>	<p>Kardiovaskulär: geplante PCI als initiale Behandlung bei STEMI; geplante PCI innerhalb von 24 h während einer fibrinolytischen Therapie bei STEMI; linksseitige Stenose ≥ 50 %; Zielläsion in einem Vena-saphena-Transplantat oder einem arteriellen Bypassconduit; Zielläsion, die nicht durch ≤ 2 zugelassene Koronarstents behandelt werden kann; links ventrikuläre Auswurfrate < 30 % oder NYHA-III-IV-Herzinsuffizienz; geplante Brachytherapie (intrakoronare Bestrahlungstherapie) bei In-Stent-Restenose oder Anwendung experimenteller koronarer Geräte inkl. nichtzugelassener Stents; geplante, stufenweise PCI mehrerer Gefäße (siehe Ausnahme unter Einschlusskriterien); kardiogener Schock.</p> <p>Blutungen: aktive innere Blutungen oder Krankengeschichte mit Blutungsneigung; größerer chirurgischer Eingriff, signifikante Traumata oder klinisch evidente gastrointestinale oder urogenitale Blutungen innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studie; hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, nichthämorrhagischer Schlaganfall 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie, vorheriger Schlaganfall mit verbleibenden neurologischen Defiziten, intrakranielle Neoplasien, arteriovenöse Fehlbildung oder Aneurysmen; unkontrollierte Hypertension; Thrombozytenzahl < 100 000 / mm³ vor der PCI; Anämie (Hämoglobinwert < 10 g / dL).</p> <p>Vorherige / begleitende Therapie: orale Antikoagulantien; INR > 1,5; Thienopyridin ≤ 5 Tagen vor Aufnahme in die Studie; subkutanes, niedrigmolekulares Heparin ≤ 8 h vor der PCI; intravenöses Bivalirudin vor der PCI; PPI ≤ 12 h vor der PCI oder wenn die Behandlung mit einem PPI nach der PCI geplant ist; orale oder intravenöse H2-Antagonisten ≤ 2 h vor der PCI.</p> <p>Generell: Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dL) oder Dialyse.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

a: Schmerzen in der Brust oder ischämische Symptome von ≥ 10 Minuten Dauer im Ruhezustand, weniger als 72 h vor der Randomisierung mit persistenter oder transientser ST-Segment-Abweichung (≥ 1 mm) in einer oder mehreren EKG-Ableitungen ohne Erhöhung von CK-MB oder Troponin T oder I, aber mit einem TIMI-Studiengruppen-Risikoscore von ≥ 3 .

b: Schmerzen in der Brust oder ischämische Symptome von ≥ 10 Minuten Dauer im Ruhezustand, weniger als 72 h vor der Randomisierung ohne Anzeichen einer persistenten ST-Segment-Erhöhung. CK-MB oder Troponin T oder I größer als die Obergrenze der Normwerte und ein TIMI-Studiengruppen-Risikoscore von ≥ 3 . Alternativ wenn CK-MB oder Troponin nicht vorhanden: Gesamt CK $> 2 \times$ Obergrenze der Normwerte.

c: Schmerzen in der Brust oder ischämische Symptome von > 20 Minuten Dauer im Ruhezustand, ≤ 14 d mit mindestens 1 der folgenden Auffälligkeiten im EKG vor der Randomisierung: A.) ST-Segment-Erhöhung ≥ 1 mm in 2 oder mehr naheliegenden EKG-Ableitungen B.) neuer oder vermeintlich neuer Linksschenkelblock C.) ST-Segment-Senkung ≥ 1 mm in 2 anterior präkordialen Ableitungen (V1 – V4) mit klinischer Geschichte und Hinweisen für einen wirklichen Posteriorinfarkt.

CK-MB: Kreatinkinase-Muskel, Hirn; COX-2: Cyclooxygenase-2; INR: International Normalized Ratio; NYHA: New York Heart Association; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; PPI: Protonenpumpeninhibitor; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

5.2.2 Charakterisierung der behandelten Patienten

TRITON-Studie

In die TRITON-Studie wurden mehrheitlich männliche Patienten kaukasischer Abstammung mit einem mittleren Alter von ca. 58 Jahren (Zulassungspopulation) bzw. 61 Jahren (Studienpopulation) eingeschlossen (Tabelle 7). Die Patienten aus der Zulassungs- und Studienpopulation mit einer instabilen Angina / NSTEMI wurden im Mittel ca. 37 bis 39 h nach Symptombeginn randomisiert. Bei allen mit einem akuten Koronarsyndrom eingeschlossenen Patienten war der Zeitraum mit ca. 34 bis 35 h etwas kürzer (Tabelle 7), da Patienten mit einem STEMI im Mittel bereits nach 26 bis 27 h randomisiert wurden (Anhang E). Die Anzahl der Studienabbrecher war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 7).

Tabelle 7: Charakterisierung der TRITON-Studie

	N ^a	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w / m (%)	Zeit (h) vom Symptombeginn bis zur Randomisierung MW (SD) ^b	Studienabbrecher ^c n (%)
Zulassungspopulation					
IA / NSTEMI					
Pra + A	3969	58,4 (9,2)	21,5 / 78,5	39 (149 ^d)	193 (4,9)
C + A	3969	58,2 (9,3)	23 / 77	37 (41)	190 (4,8)
AKS gesamt					
Pra + A	5421	57,9 (9,3)	20 / 80	35 (130 ^d)	279 (5,2)
C + A	5383	57,8 (9,5)	22 / 78	34 (43)	280 (5,2)
Studienpopulation					
IA / NSTEMI					
Pra + A	5044	61,5 (11,2)	26 / 74	38 (133 ^d)	278 (5,5)
C + A	5030	61,3 (11,4)	28 / 72	37 (40)	270 (5,4)
AKS gesamt					
Pra + A	6813	60,9 (11,2)	25 / 75	35 (117 ^d)	410 (6,0)
C + A	6795	60,9 (11,4)	27 / 73	34 (42)	394 (5,8)
<p>a: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population). b: Die Auswertung beruht auf einer um < 3 % geringeren Anzahl an Patienten im Vergleich zur ITT-Population. Die Daten für die ITT-Population lagen nicht vor. c: Studienabbrüche wg. UE wurden gesondert aufgeführt. d: Die auffällig hohe SD lässt sich durch einen extrem großen Wert eines einzelnen Patienten erklären, der ca. 365 Tagen nach Symptombeginn randomisiert wurde. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen Zahlenfehler (Doppeleingabe der Zahl 8 bei einem Wert von 8830,25 h).</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; ITT: Intention to treat; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Abbrecher; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; Pra: Prasugrel; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich.</p>					

Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte in einem Zeitfenster zwischen der Randomisierung und dem Abschluss der PCI erfolgen (bis 1 h nach Verlassen des Herzkatheterlabors). Für die Durchführung der PCI war ein Zeitfenster von der Randomisierung bis maximal 28 h nach Verabreichung der Aufsättigungsdosis vorgesehen. In der Zulassungs- und Studienpopulation wurde bei ca. 24 bis 25 % der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI die Aufsättigungsdosis (Prasugrel oder Clopidogrel) vor Durchführung der PCI verabreicht, während ca. 74 bis 75 % der Patienten die Medikation während der PCI erhielten. In der Gesamtpopulation aller Patienten mit einem AKS wich die Anzahl der Patienten, die vor- oder während der PCI die Aufsättigungsdosis bekam, nur geringfügig davon ab (Tabelle 8).

Tabelle 8: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI

		N ^a	Anzahl der Patienten mit Verabreichung der Aufsättigungsdosis zum angegebenen Zeitpunkt (%)		
			Vor der PCI	Während der PCI ^b	Nach der PCI
Zulassungspopulation					
IA / NSTEMI	Pra + A	3924	986 (25,1)	2901 (73,9)	37 (0,9)
	C + A	3898	949 (24,4)	2915 (74,8)	34 (0,9)
AKS gesamt	Pra + A	5325	1382 (26,0)	3894 (73,1)	49 (0,9)
	C + A	5259	1316 (25,0)	3895 (74,1)	48 (0,9)
Studienpopulation					
IA / NSTEMI	Pra + A	4965	1257 (25,3)	3660 (73,7)	48 (1,0)
	C + A	4923	1205 (24,5)	3671 (74,6)	47 (1,0)
AKS gesamt	Pra + A	6656	1712 (25,7)	4881 (73,3)	63 (1,0)
	C + A	6610	1658 (25,1)	4884 (73,9)	68 (1,0)
a: Anzahl der ausgewerteten Patienten. b: Inklusive Patienten, die die Aufsättigungsdosis bis 1 h nach Verlassen des Katheterlabors erhielten. A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.					

Bei ca. 96 % der Patienten wurde im Rahmen der PCI mehrheitlich ein Stent eingesetzt, wobei je etwa zur Hälfte Metallstents und medikamentenbeschichtete Stents verwendet wurden (Tabelle 9). Die Zahlen der Studien- und der Zulassungspopulation unterschieden sich hierbei nicht maßgeblich. Der Anteil an Patienten ohne Stent war mit ca. 4 % gering, eine gesonderte Auswertung dieser Patienten wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 9: Art der Intervention im Rahmen der PCI

		Anzahl der Patienten mit einer entsprechenden Behandlung (%)				
		N ^a	mit Stent	DES ^b	BMS	Kein Stent
Zulassungspopulation						
IA / NSTEMI	Pra + A	3949	3788 (95,9)	2055 (52,0)	1921 (48,7)	161 (4,1)
	C + A	3936	3790 (96,3)	2105 (53,5)	1900 (48,3)	146 (3,7)
AKS gesamt	Pra + A	5366	5134 (95,7)	2543 (47,4)	2841 (52,9)	232 (4,3)
	C + A	5315	5112 (96,2)	2563 (48,2)	2795 (52,6)	203 (3,8)
Studienpopulation						
IA / NSTEMI	Pra + A	5004	4798 (95,9)	2601 (52,0)	2439 (48,7)	206 (4,1)
	C + A	4984	4789 (96,1)	2624 (52,7)	2442 (49,0)	195 (3,9)
AKS gesamt	Pra + A	6715	6422 (95,6)	3185 (47,4)	3557 (53,0)	293 (4,4)
	C + A	6698	6422 (95,9)	3198 (47,8)	3544 (52,9)	276 (4,1)
<p>a: Anzahl der ausgewerteten Patienten. b: Die Anzahl von DES und BMS kann zusammengenommen mehr als 100 % aller eingesetzten Stents betragen, da im Rahmen der Studie auch mehr als 1 Stent gleichzeitig eingesetzt werden konnte. A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; BMS: Bare-metal stent (unbeschichteter Metallstent); C: Clopidogrel; DES: Drug-eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent); IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutante Koronarintervention; Pra: Prasugrel.</p>						

In der Zulassungspopulation war bei Patienten instabiler Angina / NSTEMI der Anteil von Patienten mit bekannten Gefäßerkrankungen in der Anamnese per definitionem (Kontraindikation TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) um ca. 4 % geringer als in der Studienpopulation (Tabelle 10). Ein entsprechender Unterschied fand sich auch in der Gesamtpopulation aller Patienten mit einem AKS, wobei der Anteil von Patienten mit bekannten Gefäßerkrankungen in der Anamnese insgesamt prozentual geringer war, da bei Patienten mit einem STEMI Gefäßerkrankungen in der Anamnese seltener auftraten (Anhang E).

Tabelle 10: Gefäßerkrankungen in der Anamnese^a

	N ^b	Gefäßerkrankungen in der Anamnese n (%) ^c
Zulassungspopulation		
IA / NSTEMI		
Pra + A	3969	1740 (43,8)
C + A	3969	1714 (43,2)
AKS gesamt		
Pra + A	5421	2090 (38,6)
C + A	5383	2044 (38,0)
Studienpopulation		
IA / NSTEMI		
Pra + A	5044	2429 (48,2)
C + A	5030	2373 (47,2)
AKS gesamt		
Pra + A	6813	2907 (42,7)
C + A	6795	2848 (41,9)
<p>a: Gefäßerkrankungen in der Anamnese wurden definiert als eines der folgenden Kriterien: periphere Arterienerkrankung, Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader, vorherige > 50 % Stenose der Koronararterie, Anamnese einer chronisch stabilen oder einer instabilen Angina, vorheriger Myokardinfarkt oder Schlaganfall / TIA. Patienten mit einem vorherigen Schlaganfall und TIA sind in der Zulassungspopulation nicht enthalten.</p> <p>b: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population).</p> <p>c: Die Prozentangaben wurden bezogen auf die Anzahl N der Patienten selbst berechnet.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; n: randomisierte Patienten mit einer Vorerkrankung; Pra: Prasugrel; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>		

JUMBO-Studie

Die Charakteristika der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Eine gesonderte Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppe der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI lag nicht vor. In der JUMBO-Studie wurden wie in der TRITON-Studie mehrheitlich männliche Patienten kaukasischer Abstammung mit einem mittleren Alter von ca. 58 Jahren eingeschlossen. Die Anzahl der Studienabbrecher war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Tabelle 11: Charakterisierung der JUMBO-Studie

	N ^a	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w / m (%)	Studienabbrecher n (%)
Pra + A	200	58,7 (9,2)	24,5 / 75,5	14 (7,0)
C + A	254	58,4 (9,2)	23 / 77	15 (5,9)

a: Auswertbare Population = Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekamen. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe, d. h. inkl. Patienten mit chronischer Angina bzw. anderen Indikationen für eine PCI. Eine gesonderte Auswertung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und speziell für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI lag nicht vor.

A: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; m: männlich; MW: Mittelwert;
PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel; SD: Standardabweichung; w: weiblich.

5.2.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Eine vollständige Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 12 dargestellt.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet jedoch nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Beispielsweise kann trotz der adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie „unsicher“ sein (bspw. inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt). Zudem kann die Adäquatheit dieser Kriterien innerhalb einer Studie für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich sein. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene). Für diese Bewertung wurden diejenigen Aspekte herangezogen, die das Verzerrungspotenzial spezifisch für jeden Endpunkt beeinflussen. Darunter fällt bspw. die Umsetzung des ITT-Prinzips. Zusätzlich gingen auch die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene ein. Das heißt, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch war, konnte das Verzerrungspotenzial eines in dieser Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bei beiden eingeschlossenen Studien als niedrig bewertet.

Tabelle 12: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
TRITON	adäquat	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
JUMBO	adäquat	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden, nach der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (Abschnitt 5.3.1) für beide eingeschlossenen Studien die Ergebnisse der TRITON-Studie für die Studien- und Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI sowie allen mit einem AKS eingeschlossenen Patienten dargestellt. Die Ergebnisse der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI sind im Anhang E aufgeführt.

Zunächst werden die Ergebnisse zur Mortalität (Abschnitt 5.3.2 + 5.3.3), zur kardialen und vaskulären Morbidität (Abschnitt 5.3.4) und zum primären kombinierten Endpunkt der TRITON-Studie dargestellt (Abschnitt 5.3.5). Es folgen die Ergebnisse zur Hospitalisierung (Abschnitt 5.3.6), zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Abschnitt 5.3.7), insbesondere zu Blutungsereignissen (Abschnitt 5.3.7.1) und zu Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Abschnitt 5.3.7.2).

In Abschnitt 5.3.8 wird dargestellt, ob die Dauer der Behandlung (30 Tage bzw. 360 Tage) in der TRITON-Studie einen Einfluss auf die Ergebnisse der Endpunkte nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen oder hämorrhagische SUE hat. Weiterhin werden die Ergebnisse zur Kurzzeittherapie von 30 Tagen der JUMBO-Studie (Abschnitt 5.3.9.1) und der TRITON-Studie zu nicht tödlichen Myokardinfarkten und signifikanten Blutungen dargestellt (Abschnitt 5.3.9.2). Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde auf Basis der JUMBO- und TRITON-Studie eine Meta-Analyse durchgeführt (Abschnitt 5.3.9.3). Abschließend wird der Effekt von ausgewählten Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren auf einzelne Endpunkte der TRITON-Studie untersucht (Abschnitt 5.3.10) und die Beleglage zusammenfassend dargestellt (Abschnitt 5.3.11).

5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die in beiden Studien berichteten Endpunkte wurde, mit Ausnahme für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. Lebensqualität in der TRITON-Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt (Tabelle 13).

Ist die Validität von einzelnen Endpunkten darüber hinaus aus bestimmten Gründen (z. B. Zusammensetzung von kombinierten Endpunkten) eingeschränkt, ist dies beim jeweiligen Endpunkt begründet aufgeführt.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Studien- ebene	Endpunkt												
		Gesamtmortalität	Vaskulär bedingte Mortalität a.) kardiovaskuläre Mortalität	Kardiale + sonst. vaskuläre Morbidität a.) Nicht tödlicher Myokardinfarkt b.) Nicht tödlicher Schlaganfall	c.) Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße	Kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Hospitalisierung	a.) Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen a.) signifikante Blutungen (non CABG / CABG)	b.) hämorrhagische UE / SUE	c.) Neoplasien SUE	d.) UE, SUE, Abbrüche wegen UE	Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. Lebensqualität		
TRITON	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^a
JUMBO	niedrig	niedrig	_{-b}	niedrig	_{-b}	_{-b}	_{-c}	_{-b}	niedrig	_{-b}	_{-b}	_{-b}	_{-b}	_{-b}

a: ITT-Kriterien nicht erfüllt: Die Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. der Lebensqualität wurde in einer Substudie untersucht. Von den für diesen Endpunkt geplant einzuschließenden 3000 Patienten wurden letztendlich nur 475 in die Substudie aufgenommen (243 Patienten in die Prasugrel + ASS-Gruppe und 232 Patienten in die Clopidogrel + ASS-Gruppe) [38]. Nach 12 Monaten wurde von den ausgeteilten Fragebögen nur ein Bruchteil bei den Studienvisiten zurückgegeben. Da mehr als 40 % der Patienten keinen Fragebogen abgaben, wurden die Ergebnisse zur Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. der Lebensqualität für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

b: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.

c: In der JUMBO-Studie wurde ein abweichender kombinierter Endpunkt verwendet.

CABG: Coronary artery bypass graft (koronare Bypassoperation); ITT: Intention to treat; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

5.3.2 Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (Tabelle 14) wurde in der Zulassungspopulation nach einer 12-monatigen Behandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina bzw. NSTEMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen identifiziert. Dasselbe Ergebnis fand sich bei einer Auswertung aller mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS) eingeschlossenen Patienten. Diese Auswertung beinhaltete zusätzlich Patienten, die aufgrund eines STEMI mit Prasugrel bzw. Clopidogrel behandelt wurden. Entsprechende Ergebnisse (kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen) zeigten sich auch für einen Auswertungszeitraum, der über die maximal zugelassene Behandlungsdauer von 12 Monaten hinausging und das Studienende (464 Tage) abbildete, sowie für die Ergebnisse der Studienpopulation.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

Tabelle 14: Gesamtmortalität

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	61 (1,5)	1,11 (0,77; 1,60)	0,571
	C + A	3969	55 (1,4)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	85 (1,6)	0,95 (0,70; 1,27)	0,718	
C + A	5383	89 (1,7)			
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	70 (1,8)	1,15 (0,82; 1,62)	0,418
	C + A	3969	61 (1,5)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	101 (1,9)	1,03 (0,78; 1,37)	0,817	
C + A	5383	97 (1,8)			
Studienpopulation					
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	130 (2,6)	1,08 (0,84; 1,38)	0,563
	C + A	5030	121 (2,4)		
	AKS gesamt				
Pra + A	6813	188 (2,8)	0,95 (0,78; 1,16)	0,639	
C + A	6795	197 (2,9)			
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel.					

5.3.3 Vaskulär bedingte Mortalität

5.3.3.1 Kardiovaskuläre Mortalität

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität (Tabelle 15) fand sich in der Zulassungspopulation nach einer 12-monatigen Behandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina bzw. NSTEMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Dasselbe Ergebnis fand sich bei der Auswertung aller Patienten mit AKS sowie für den Auswertungszeitraum zum Studienende (464 Tage) und für die Ergebnisse der Studienpopulation.

Somit ergab sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

Tabelle 15: Kardiovaskuläre Mortalität^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	44 (1,1)	1,10 (0,72; 1,69)	0,659
	C + A	3969	40 (1,0)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	64 (1,2)	0,96 (0,68; 1,35)	0,817
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	50 (1,3)	1,19 (0,79; 1,80)	0,397
	C + A	3969	42 (1,1)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	73 (1,4)	1,05 (0,76; 1,46)	0,776
Studienpopulation	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	90 (1,8)	0,98 (0,73; 1,31)	0,885
	C + A	5030	92 (1,8)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	133 (2,0)	0,89 (0,70; 1,12)	0,307
	C + A	6795	150 (2,2)		
a: Tod aufgrund einer dokumentierten kardiovaskulären Ursache. Zusätzlich Todesfälle, die nicht eindeutig als nicht kardial zugeordnet werden konnten.					
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel.					

5.3.4 Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität

Im Folgenden werden 3 dieser Kategorie zugehörige Endpunkte dargestellt. Es handelt sich hierbei um nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle und die dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.

5.3.4.1 Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Nicht tödliche Myokardinfarkte traten in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS nach 12 Monaten statistisch signifikant seltener auf (Tabelle 16). Auch in der Studienpopulation traten nicht tödliche Myokardinfarkte unter Prasugrel + ASS bis zum Studienende statistisch signifikant seltener auf. Dies galt sowohl für nicht tödliche Myokardinfarkte, die neben klinisch auffälligen

Myokardinfarkten auch Myokardinfarkte berücksichtigten, die alleine anhand von Veränderungen von kardialen Biomarkern erhoben wurden (mit Enzymwerten), als auch für Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert wurden (ärztliche Diagnose) und dabei keine periprozeduralen Myokardinfarkte berücksichtigten, die allein auf einem Anstieg kardialer Biomarker beruhten. Für die Zulassungspopulation galt das o. g. Ergebnis auch für klinisch auffällige nicht tödliche Myokardinfarkte, wie sie für diesen Bericht vom IQWiG angefordert wurden (Myokardinfarkte wurden nicht alleine anhand von kardialen Biomarkern diagnostiziert; siehe auch 5.1.2.3).

Je nach gewählter Definition für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt war der Einfluss des Zeitpunktes der Verabreichung der Aufsättigungsdosis auf das Ergebnis unterschiedlich. Für die Auswertung nicht tödlicher Myokardinfarkte gemäß Studiendefinition (Enzymwerte) ergab sich ein Hinweis für unterschiedliche Effekte von Prasugrel + ASS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis in Bezug zur PCI (p-Wert des Interaktionstests 0,124; Tabelle 17). Die zugehörige Subgruppenanalyse zeigte, dass bei Patienten, die Prasugrel + ASS bzw. Clopidogrel + ASS vor der PCI bekamen, kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit nicht tödlicher Myokardinfarkte auftrat. Wurde die Behandlung erst während der PCI oder nach der PCI begonnen, zeigte sich für Prasugrel + ASS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Clopidogrel + ASS. In der Gesamtauswertung aller Patienten mit AKS trat ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte nur bei Patienten unter einer Behandlung mit Prasugrel + ASS während der PCI auf. Für die nicht tödliche Myokardinfarktdefinition, basierend auf einer ärztlichen Diagnose (Tabelle 18), und für klinisch auffällige Myokardinfarkte (Tabelle 19) ergab sich ein solcher Hinweis nicht. Unabhängig davon, ob Prasugrel + ASS bzw. Clopidogrel + ASS vor oder während der PCI verabreicht wurde, zeigte sich bei diesen Definitionen also eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Insgesamt ergibt sich hieraus kein konsistenter Hinweis für die Unterschiedlichkeit der Effekte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis in Bezug zur PCI. Wie in Abschnitt 5.2.1 erwähnt können diese Analysen die grundsätzliche Kritik am Design der TRITON-Studie jedoch nicht entkräften, da mit ihnen der Einfluss des Zeitpunkts des Behandlungsbeginns in Bezug zum Symptombeginn und zur Diagnosestellung nicht ausreichend adressiert werden kann.

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich nicht tödlicher Myokardinfarkte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten (5.2.1).

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel bezüglich nicht tödlicher Myokardinfarkte.

Tabelle 16: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällig)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate ärztliche Diagnose n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate klinisch auffällig n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Zulassungspopulation								
360 Tage	IA / NSTEMI							
	Pra + A	3969	245 (6,2)	0,71 (0,60; 0,83)	77 (1,9)	0,64 (0,48; 0,86)	52 (1,3)	0,54 (0,38; 0,75)
	C + A	3969	342 (8,6)	< 0,001	119 (3,0)	0,002	96 (2,4)	< 0,001
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	335 (6,2)	0,71 (0,61; 0,81)	101 (1,9)	0,63 (0,49; 0,80) <	72 (1,3)	0,53 (0,40; 0,71)
	C + A	5383	466 (8,7)	< 0,001	159 (3,0)	0,001	133 (2,5)	< 0,001
Studienende	IA / NSTEMI							
	Pra + A	3969	251 (6,3)	0,70 (0,60; 0,82)	80 (2,0)	0,63 (0,48; 0,84)	55 (1,4)	0,53 (0,38; 0,74)
	C + A	3969	354 (8,9)	< 0,001	126 (3,2)	0,001	103 (2,6)	< 0,001
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	345 (6,4)	0,71 (0,61; 0,81)	106 (2,0)	0,62 (0,49; 0,79)	77 (1,4)	0,54 (0,41; 0,71)
	C + A	5383	480 (8,9)	< 0,001	169 (3,1)	< 0,001	142 (2,6)	< 0,001
Studienpopulation								
Studienende	IA / NSTEMI							
	Pra + A	5044	357 (7,1)	0,76 (0,66; 0,87)	125 (2,5)	0,70 (0,56; 0,88)		
	C + A	5030	464 (9,2)	< 0,001	177 (3,5)	0,002		
	AKS gesamt							
	Pra + A	6813	475 (7,0)	0,76 (0,67; 0,85)	158 (2,3)	0,68 (0,56; 0,84)		
	C + A	6795	620 (9,1)	< 0,001	229 (3,4)	< 0,001		
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht- ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel								

Tabelle 17: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten) innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis

Vergleich	N	Vor der PCI Rate n (%)	N	Während der PCI Rate n (%)	N	Nach der PCI Rate n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,124						
IA / NSTEMI						
Pra + A	986	73 (7,4)	2901	167 (5,8)	37	3 (8,1)
C + A	949	82 (8,6)	2915	246 (8,4)	34	9 (26,5)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert		0,86 (0,63; 1,18); 0,338		0,67 (0,55; 0,82) < 0,001		0,28 (0,07; 1,02) 0,038 ^a
Interaktionstest p-Wert: 0,138						
AKS gesamt						
Pra + A	1382	103 (7,5)	3894	223 (5,7)	49	4 (8,2)
C + A	1316	113 (8,6)	3895	335 (8,6)	48	9 (18,8)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert		0,87 (0,67; 1,14); 0,303		0,66 (0,55; 0,78) < 0,001		0,38 (0,12; 1,23) 0,091
a: Die berichteten Werte für KI und p-Wert sind inkonsistent, d. h. führen zu unterschiedlichen qualitativen Aussagen.						
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe, mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.						

Tabelle 18: Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose) innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis

Vergleich	N	Vor der PCI Rate n (%)	N	Während der PCI Rate n (%)	N	Nach der PCI Rate n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,431^a						
IA / NSTEMI						
Pra + A	986	25 (2,5)	2901	50 (1,7)	37	1 (2,7)
C + A	949	32 (3,4)	2915	85 (2,9)	34	1 (2,9)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert		0,76 (0,45; 1,28); 0,294		0,59 (0,41; 0,83) 0,003		k. A.
Interaktionstest p-Wert: 0,397^a						
AKS gesamt						
Pra + A	1382	31 (2,2)	3894	67 (1,7)	49	1 (2,0)
C + A	1316	40 (3,0)	3895	114 (2,9)	48	1 (2,1)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert		0,74 (0,46; 1,19); 0,212		0,58 (0,43; 0,79) < 0,001		k. A.
a: Da für diesen Endpunkt keine Ergebnisse eines Interaktionstests basierend auf den individuellen Patientendaten vom Hersteller vorlagen, wurde, basierend auf den angegebenen Effektschätzern (Hazard Ratios) in den Subgruppen, mittels Cochrans Q-Statistik ein Interaktionstest selbst berechnet.						
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe, mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.						

Tabelle 19: Nicht tödliche Myokardinfarkte (klinisch auffällig) innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis

Vergleich	N	Vor der PCI Rate n (%)	N	Während der PCI Rate n (%)	N	Nach der PCI Rate n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,711^a						
IA / NSTEMI						
Pra + A	986	13 (1,3)	2901	38 (1,3)	37	1 (2,7)
C + A	949	26 (2,7)	2915	68 (2,3)	34	1 (2,9)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,48 (0,25; 0,94); 0,028		0,56 (0,38; 0,83) 0,004		k. A.	
Interaktionstest p-Wert: 0,648^a						
AKS gesamt						
Pra + A	1382	18 (1,3)	3894	52 (1,3)	49	1 (2,0)
C + A	1316	36 (2,7)	3895	93 (2,4)	48	1 (2,1)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,48 (0,27; 0,84); 0,009		0,56 (0,40; 0,78) < 0,001		k. A.	
a: Da für diesen Endpunkt keine Ergebnisse eines Interaktionstests basierend auf den individuellen Patientendaten vom Hersteller vorlagen, wurde, basierend auf den angegebenen Effektschätzern (Hazard Ratios) in den Subgruppen, mittels Cochrans Q-Statistik ein Interaktionstest selbst berechnet. A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe, mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.						

5.3.4.2 Nicht tödlicher Schlaganfall

Unter Prasugrel + ASS traten nicht tödliche Schlaganfälle innerhalb von 12 Monaten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation statistisch signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS (Tabelle 20). Bei insgesamt geringen Ereignisraten war dieser Effekt auch über die gemäß Zulassung maximal zulässige Therapiedauer hinaus zu beobachten. In der Studienpopulation, die Patienten mit TIA und einem Schlaganfall in der Anamnese einschloss, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich des Endpunktes nicht tödlicher Schlaganfall ergab sich zusätzlich ein statistisch signifikanter Interaktionstest, welcher einen Beleg unterschiedlicher Effekte von Prasugrel + ASS in den Subgruppen von Patienten mit und ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen lieferte (Tabelle 21). In der zugehörigen Subgruppenanalyse fand sich für Patienten, die keine bekannte Gefäßvorerkrankung aufwiesen, weiterhin ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS, nicht jedoch bei Patienten mit Gefäßvorerkrankungen. Für die Gesamtauswertung aller Patienten mit AKS fand sich für Patienten mit und ohne Gefäßvorerkrankungen in der Anamnese kein entsprechender Unterschied.

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich nicht tödlicher Schlaganfälle bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Diese Überlegenheit ist beschränkt auf Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten (5.2.1).

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel bezüglich nicht tödlicher Schlaganfälle für Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen.

Tabelle 20: Nicht tödlicher Schlaganfall^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	15 (0,4)	0,52 (0,28; 0,97)	0,035
	C + A	3969	29 (0,7)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	28 (0,5)	0,68 (0,42; 1,09)	0,107
C + A	5383	41 (0,8)			
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	18 (0,5)	0,56 (0,32; 1,01) ^b	0,049 ^b
	C + A	3969	32 (0,8)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	31 (0,6)	0,70 (0,44; 1,11)	0,124
C + A	5383	44 (0,8)			
Studienpopulation					
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	40 (0,8)	0,98 (0,63; 1,51)	0,922
	C + A	5030	41 (0,8)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	61 (0,9)	1,02 (0,71; 1,45)	0,930
C + A	6795	60 (0,9)			
<p>a: Der akute Beginn eines neuen persistierenden neurologischen Defizits, welches > 24 h andauerte. CT oder MRI wurde dringend empfohlen (zur Unterstützung des klinischen Bilds). Der nicht tödliche Schlaganfall wurde auf Basis der vorliegenden Aufnahmen als ischämisch oder hämorrhagisch klassifiziert. Ohne Aufnahmen erfolgte die Einstufung als „unbestimmte Ursache“.</p> <p>b: Die berichteten Werte für KI und p-Wert sind inkonsistent, d. h. führen zu unterschiedlichen qualitativen Aussagen.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; CT: Computertomografie; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRI: Magnetic Resonance Imaging; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel.</p>					

Tabelle 21: Nicht tödlicher Schlaganfall innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Gefäßerkrankungen in der Anamnese

Vergleich	N	Mit Gefäßerkrankung Rate n (%)	N	Ohne bekannte Gefäßerkrankung Rate n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,039				
IA / NSTEMI				
Pra + A	1740	12 (0,7)	2229	3 (0,1)
C + A	1714	14 (0,8)	2255	15 (0,7)
Gruppenunterschied Pra vs. C				
HR (95 %-KI); p-Wert		0,85 (0,39; 1,84); 0,679		0,20 (0,06; 0,70) 0,005
Interaktionstest p-Wert: 0,526				
AKS gesamt				
Pra + A	2090	16 (0,8)	3331	12 (0,4)
C + A	2044	20 (1,0)	3339	21 (0,6)
Gruppenunterschied Pra vs. C				
HR (95 %-KI); p-Wert		0,78 (0,40; 1,50); 0,452		0,57 (0,28; 1,16) 0,115
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe, mit einem nicht tödlichen Schlaganfall; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; Pra: Prasugrel.				

5.3.4.3 Revaskularisierungen

Im Studienbericht fanden sich Ergebnisse zu Revaskularisierungen, die von den behandelnden Ärzten für die Studienpopulation am Studienende als Endpunkte erhoben wurden (Tabelle 23). Im Unterschied zu Tabelle 22 waren diese Ergebnisse nicht durch das klinische Endpunktkomitee adjudiziert worden. Eine genaue Definition der einzelnen Endpunkte lag nur für die dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße vor (Tabelle 22). Wie schon in Tabelle 22 gezeigt, war die dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße auch bei der Erhebung durch die behandelnden Ärzte (ohne Adjudizierung) statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Prasugrel + ASS. Dieser Effekt zeigte sich auch bei der Auswertung der insgesamt auftretenden dringlichen Revaskularisierungen – also unabhängig davon, ob das initial behandelte Koronargefäß revaskularisiert wurde – und bei den insgesamt durchgeführten koronaren Revaskularisierungen bei Patienten mit AKS (Tabelle 23). Der Vorteil bei koronaren Revaskularisierungen ist dabei vermutlich hauptsächlich durch die dringlichen Revaskularisierungen bedingt. Ob dies auch für die Zulassungspopulation innerhalb der maximal zugelassenen Behandlungsdauer gilt, konnte

anhand der vorliegenden Daten (nur verfügbar für Studienpopulation am Studienende) nicht bestimmt werden.

Hinsichtlich einer dringlichen Revaskularisierung initial behandelte KoronargefäÙe wurde unabhängig von der Population (Zulassungs- oder Studienpopulation, IA / NSTEMI oder AKS gesamt) und der Dauer der Behandlung (360 Tage oder Studienende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS beobachtet (Tabelle 22).

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich dringlicher Revaskularisierungen initial behandelte KoronargefäÙe bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten (5.2.1).

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel bezüglich dringlicher Revaskularisierungen initial behandelte KoronargefäÙe.

Tabelle 22: Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	82 (2,1)	0,64 (0,48; 0,84)	0,001
	C + A	3969	128 (3,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	109 (2,0)	0,63 (0,50; 0,80)	< 0,001
	C + A	5383	170 (3,2)		
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	85 (2,1)	0,62 (0,47; 0,81)	< 0,001
	C + A	3969	137 (3,5)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	114 (2,1)	0,62 (0,49; 0,79)	< 0,001
	C + A	5383	181 (3,4)		
Studienpopulation					
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	118 (2,3)	0,65 (0,52; 0,83)	< 0,001
	C + A	5030	179 (3,6)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	156 (2,3)	0,66 (0,54; 0,81)	< 0,001
	C + A	6795	233 (3,4)		
<p>a: PCI oder koronare Bypassoperation bei wiederkehrender Ischämie, die nach Einschätzung des Untersuchers nicht elektiv war und nicht für mehr als 24 h aufgeschoben werden konnte. Der Eingriff musste das Gefäß bzw. die Gefäße einschließen, die bei der initialen PCI dilatiert wurden.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.</p>					

Tabelle 23: Weitere Revaskularisierungen (durch den behandelnden Arzt erhoben): Studienpopulation am Studienende

Population Vergleich	N	Koronare Revaskularisierung n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Revaskularisierung initial behandelter KoronargefäÙe n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Dringliche Revaskularisierung initial behandelte KoronargefäÙe n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert
IA / NSTEMI							
Pra + A	5044	866 (17,2)	0,91 (0,83;1,00); 0,050	290 (5,8)	0,95 (0,81; 1,12); 0,539	106 (2,1)	0,75 (0,58; 0,96); 0,024
C + A	5030	940 (18,7)		304 (6,0)		141 (2,8)	
AKS gesamt							
Pra + A	6813	1219 (17,9)	0,91 (0,84; 0,98); 0,012	379 (5,6)	0,89 (0,78; 1,03); 0,109	134 (2,0)	0,72 (0,57; 0,89); 0,003
C + A	6795	1331 (19,6)		422 (6,2)		186 (2,7)	
Population Vergleich	N	Nicht dringliche Revaskularisierung initial behandelte KoronargefäÙe n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Revaskularisierung nicht initial behandelte KoronargefäÙe n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Dringliche Revaskularisierung n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI)^a; p-Wert
IA / NSTEMI							
Pra + A	5044	197 (3,9)	1,13 (0,92;1,38); 0,243	610 (12,1)	0,93 (0,83; 1,04); 0,203	202 (4,0)	0,78 (0,65; 0,94); 0,011
C + A	5030	175 (3,5)		652 (13,0)		255 (5,1)	
AKS gesamt							
Pra + A	6813	261 (3,8)	1,02 (0,86; 1,22); 0,793	879 (12,90)	0,94 (0,85; 1,03); 0,151	260 (3,8)	0,79 (0,67; 0,93); 0,002
C + A	6795	255 (3,8)		935 (13,8)		335 (4,9)	
a: Eigene Berechnung; Odds-Ratio und asymptotisches KI.							
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel.							

5.3.5 Kombiniertes primäres Endpunkt

Der primäre Endpunkt der TRITON-Studie setzte sich aus den folgenden Komponenten zusammen: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall, und verknüpfte somit Zielgrößen zu (kardio-)vaskulärer Mortalität und Morbidität. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt (Tabelle 24) zeigten nach 12 Monaten für die Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI einen statistisch signifikanten Unterschied in den Ereignisraten zugunsten von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS unabhängig davon, welche Definition eines nicht tödlichen Myokardinfarktes berücksichtigt wurde.

Die Validität dieser Daten ist jedoch eingeschränkt. So wurden nicht tödliche Myokardinfarkte und die kardiovaskuläre Mortalität zusammengefasst. Diese Endpunkte sind für Patienten nicht von gleichrangiger Relevanz. Auch waren die Effekte der Einzelkomponenten nicht gleichgerichtet: Die Anzahl nicht tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle war bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS statistisch signifikant reduziert, die Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle jedoch im Gegensatz dazu unter Prasugrel + ASS numerisch sogar leicht erhöht. In der Studienpopulation basierte der statistisch signifikante Unterschied für den kombinierten Endpunkt maßgeblich auf dem Effektunterschied bei nicht tödlichen Myokardinfarkten.

Aufgrund der o. g. Limitationen wurden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Einzelkomponenten dieses kombinierten Endpunktes berücksichtigt.

Tabelle 24: Kombiniertes Endpunkt (mit unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes): kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate (MI mit Enzymwerten) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI ärztliche Diagnose) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI klinisch auffällig) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Zulassungspopulation								
360 Tage	IA / NSTEMI							
	Pra + A	3969	297 (7,5)	0,73 (0,63; 0,85)	120 (3,0)	0,68 (0,54; 0,85)	110 (2,8)	0,69 (0,54; 0,88)
	C + A	3969	400 (10,1)	< 0,001 ^a	176 (4,4)	< 0,001 ^a	158 (4,0)	0,003 ^a
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	414 (7,6)	0,73 (0,65; 0,83)	167 (3,1)	0,65 (0,54; 0,80)	160 (3,0)	0,69 (0,57; 0,85)
	C + A	5383	552 (10,3)	< 0,001 ^a	251 (4,7)	< 0,001 ^a	227 (4,2)	< 0,001 ^a
Studienende	IA / NSTEMI							
	Pra + A	3969	310 (7,8)	0,74 (0,64; 0,86)	130 (3,3)	0,70 (0,56; 0,87)	121 (3,1)	0,72 (0,57; 0,90)
	C + A	3969	414 (10,4)	< 0,001 ^a	186 (4,7)	0,001 ^a	168 (4,2)	0,005 ^a
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	433 (8,0)	0,75 (0,66; 0,84)	181 (3,3)	0,68 (0,56; 0,82)	176 (3,3)	0,72 (0,59; 0,88)
	C + A	5383	569 (10,6)	< 0,001 ^a	264 (4,9)	< 0,001 ^a	240 (4,5)	0,001 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Kombiniertes Endpunkt (mit unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes): kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall (Fortsetzung)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate (MI mit Enzymwerten) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI ärztliche Diagnose) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI klinisch auffällig) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Studienpopulation								
360 Tage	IA / NSTEMI							
	Pra + A	5044	449 (8,9)	0,86 (0,77; 0,96) ^b				
	C + A	5030	538 (10,7)	0,003 ^c				
	AKS gesamt							
Studienende	Pra + A	6813	615 (9,0)	0,85 (0,77; 0,93) ^b				
	C + A	6795	749 (11,0)	< 0,001 ^c				
	IA / NSTEMI							
	Pra + A	5044	469 (9,3)	0,82 (0,73; 0,93)				
Studienende	C + A	5030	565 (11,2)	0,002 ^d				
	AKS gesamt							
	Pra + A	6813	643 (9,4)	0,81 (0,73; 0,90)				
	C + A	6795	781 (11,5)	< 0,001 ^d				
<p>a: Log-rank Test. b: Werte aus Grafik abgelesen. c: Eigene Berechnung, Fisher-Test. d: Gehan-Wilcoxon.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel.</p>								

5.3.6 Hospitalisierung

Für den Endpunkt Hospitalisierungen insgesamt lagen keine Daten vor. Entsprechend den Angaben im Studienbericht wurden aber die Re-Hospitalisierungen aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses ausgewertet.

5.3.6.1 Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses

Innerhalb der Zulassungs- und der Studienpopulation wurde bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS bzw. Clopidogrel + ASS identifiziert (Tabelle 25).

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI für Re-Hospitalisierungen aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses gegenüber Clopidogrel + ASS.

Tabelle 25: Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	117 (3,0)	0,99 (0,77; 1,28)	0,958
	C + A	3969	118 (3,0)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	138 (2,6)	0,92 (0,73; 1,16)	0,490
	C + A	5383	149 (2,8)		
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	39693	119 (3,0)	0,95 (0,74; 1,22)	0,669
	C + A	969	126 (3,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	142 (2,6)	0,87 (0,70; 1,09)	0,234
	C + A	5383	162 (3,0)		
Studienpopulation					
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	153 (3,0)	0,95 (0,76; 1,19)	0,648
	C + A	5030	161 (3,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	184 (2,7)	0,90 (0,74; 1,10)	0,323
	C + A	6795	203 (3,0)		
<p>a: Re-Hospitalisierung wurde definiert als medizinische Versorgung inkl. Übernachtung in einer stationären medizinischen Einrichtung. Nicht berücksichtigt wurden Aufenthalte, die nur zur Evaluation und Entlassung aus einer Notfalleinheit führten, ohne dass Anzeichen eines ischämischen Ereignisses vorlagen.</p> <p>Eine Re-Hospitalisierung aufgrund von Symptomen einer Myokardischämie im Ruhezustand beinhaltete mindestens 1 der folgenden Anzeichen: neue ST-Segmentabweichung von ≥ 1 mm oder Durchführung einer PCI oder koronaren Bypassoperation während desselben Krankenhausaufenthaltes. Diese Kriterien waren erfüllt, wenn die Einweisung aufgrund einer Myokardischämie zum Transfer in eine andere Institution zur Revaskularisierung ohne zwischenzeitliche Entlassung führte. Geplante Re-Hospitalisierungen zur Durchführung einer weiteren PCI, die während der Index-Hospitalisierung terminiert wurden, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard- Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.</p>					

5.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

5.3.7.1 Blutungsereignisse

Die Erfassung von Blutungsereignissen im Rahmen der TRITON-Studie wurde folgendermaßen durchgeführt:

A. Alle Blutungsereignisse wurden als unerwünschtes Ereignis erfasst (hämorrhagische UE)

B. Blutungsereignisse, die medizinisch behandelt werden mussten, wurden als Blutungs-
endpunkt aufgenommen, wobei die TIMI-Kriterien für die Einstufung der Blutungsstärke
angewendet wurden (Tabelle 26)

C. Blutungsereignisse wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasst,
wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren (Tabelle 26).

Zusätzlich wurden auch Blutungen als SUE erfasst, die die Kriterien für TIMI-Major- oder
TIMI-Minor-Blutungen erfüllten und nach Ansicht der behandelnden Ärzte im Zusammen-
hang mit der Studienmedikation standen, auch wenn die eigentlichen Kriterien eines SUE
nicht erfüllt waren. Generell wurde bei der Planung der Studie laut Studienbericht davon
ausgegangen, dass Patienten, die eines der Kriterien für TIMI-Minor oder TIMI-Major
erfüllten, ein schwerwiegendes Ereignis erlitten.

Bei der Erfassung der Blutungen anhand der TIMI-Kriterien wurde im Studienbericht unter-
schieden zwischen Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit einer koronaren
Bypassoperation auftraten (non CABG), und Blutungen, die im Zusammenhang mit einer
koronaren Bypassoperation auftraten (CABG). Für die Nutzenbewertung wurde eine
zusammenfassende Auswertung beim Hersteller angefordert. Dies ist aus Sicht des Institutes
gerechtfertigt, da Patienten, bei denen eine Bypassoperation erst im späteren Verlauf der
Studie (nach einer primären PCI) durchgeführt wurde, zur Zulassungspopulation gehören. Die
durch eine Bypassoperation verursachten Blutungen gehören somit zum Krankheitsverlauf der
Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden. Außerdem erfolgt die
zusammenfassende Auswertung von Patienten mit oder ohne sekundäre CABG damit
konsistent zur Auswertung der Wirksamkeitsparameter, bei der die Daten für Patienten mit
sekundärer CABG ebenfalls mit einbezogen wurden. Bei der Erfassung hämorrhagischer UE
und SUE wurde eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne koronare Bypass-
operation in der TRITON-Studie nicht vorgenommen.

Im Rahmen dieses Berichtes werden TIMI-Minor- und TIMI-Major-Blutungen zusammen-
fassend als signifikante Blutungen bezeichnet. Dies wird als adäquat erachtet, da sowohl
TIMI-Major- als auch TIMI-Minor-Blutungen per definitionem einen signifikanten
Schweregrad aufweisen und somit zusammengefasst als patientenrelevante, signifikante
Blutungsereignisse gelten können. Eine entsprechende Bezeichnung (signifikante Blutungen)
wurde vom Hersteller beispielsweise auch im Studienbericht der JUMBO-Studie angewendet.
Zusätzlich wurden lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche und intrakranielle Blutungen
einzeln ausgewertet.

Tabelle 26: Definitionen für Blutungsereignisse

Bezeichnung	Definition
TIMI-Major	Intrakranielle hämorrhagische oder klinisch offensichtliche Blutung, assoziiert mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 5 g/dL (inkl. Blutungen, die mithilfe bildgebender Verfahren diagnostiziert wurden).
TIMI-Minor	Klinisch offensichtliche Blutung, assoziiert mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 3 g/dL bis < 5 g/dL (inkl. Blutungen, die mithilfe bildgebender Verfahren diagnostiziert wurden).
Signifikante Blutungen	Erfüllten die Kriterien für TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen.
Lebensbedrohliche TIMI Blutungen	Jede TIMI-Major-Blutung die eines der folgenden Kriterien erfüllte: <ul style="list-style-type: none"> - Tödlich (auch als separate Auswertung im Bericht dargestellt) - Führt zu einer Hypotension, die eine Behandlung mit intravenösen inotropen Wirkstoffen erfordert. - Erfordert eine chirurgische Intervention aufgrund anhaltender Blutungen. - Benötigt die Transfusion von ≥ 4 Einheiten Blut (Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten) über einen Zeitraum von 48 h - Symptomatische intrakranielle Blutung (auch als separate Auswertung im Bericht dargestellt)
Hämorrhagisches UE	Blutungen, die die Kriterien für ein UE erfüllen.
Hämorrhagisches SUE	Blutungen, die den Tod eines Probanden zur Folge hatten, unmittelbar lebensbedrohend waren, einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen, eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten. Außerdem wurden Blutungen erfasst, die die Kriterien für TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen erfüllten und nach Ansicht der behandelnden Ärzte im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Zulassungspopulation

Die Ergebnisse zu Blutungsereignissen (signifikante Blutungen, hämorrhagische UE und SUE) in der Zulassungspopulation (Tabelle 27) zeigten innerhalb von 12 Monaten und bis zum Studienende bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Die Raten lebensbedrohlicher und intrakranieller Blutungen waren bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI über 12 Monate und bis zum Studienende nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Dies galt auch für tödliche Blutungen, wobei in beiden Gruppen nur sehr wenige Ereignisse auftraten. Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom insgesamt war die Rate lebensbedrohlicher Blutungen unter Prasugrel + ASS nach 360 Tagen und am Studienende statistisch signifikant erhöht,

während dies für tödliche und intrakranielle Blutungen (bei deutlich weniger Ereignissen in beiden Gruppen) nicht der Fall war.

Studienpopulation

Die Ergebnisse in der Studienpopulation erbrachten ebenfalls für alle dargestellten Blutungsendpunkte (signifikante Blutungen [non-CABG], hämorrhagische UE und SUE) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Hier fehlten jedoch Daten zum Zeitpunkt 360 Tage für signifikante Blutungen (non CABG). Eine zusammenfassende Auswertung der Studienpopulation für Patienten mit und ohne koronare Bypassoperation, analog zur Zulassungspopulation für signifikante Blutungen, lag darüber hinaus auch nicht vor. Aus diesem Grunde wurde auch auf eine separate Darstellung lebensbedrohlicher, tödlicher und intrakranieller Blutungen in der Studienpopulation verzichtet. Es sei an dieser Stelle aber darauf hingewiesen, dass diese Auswertungen im Rahmen der TIMI-Major-Blutungen und bei hämorrhagischen SUE teils mit erfasst wurden, es sich entsprechend also um Subgruppen einer TIMI-Major-Blutung handelt bzw. Blutungen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden (Tabelle 26).

In der Gesamtschau der Daten zeigte sich eine Unterlegenheit von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Einschränkungen, die sich durch das Studiendesign ergeben, zu beachten (5.2.1).

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Prasugrel hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse.

Tabelle 27: Blutungsereignisse – Zulassungspopulation

Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Rate hämorrhagische UE ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^b); p-Wert	Rate hämorrhagische SUE ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^b); p-Wert
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	139 (3,5)	1075 (27,2)	188 (4,8)
	C + A	3941	104 (2,6)	819 (20,8)	133 (3,4)
			1,34 (1,04; 1,73); 0,022	1,42 (1,28; 1,58); <0,001 ^c	1,43 (1,14; 1,79); 0,002 ^c
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	194 (3,6)	1451 (26,9)	254 (4,7)
C + A	5337	150 (2,8)	1087 (20,4)	176 (3,3)	
			1,29 (1,04; 1,59); 0,020	1,44 (1,32; 1,58); <0,001 ^d	1,45 (1,19; 1,76); <0,001 ^e
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	150 (3,8)	1107 (28,0)	206 (5,2)
	C + A	3941	107 (2,7)	833 (21,1)	138 (3,5)
			1,41 (1,10; 1,81); 0,006	1,45 (1,31; 1,61); <0,001 ^c	1,51 (1,21; 1,89); <0,001 ^c
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	208 (3,9)	1489 (27,6)	274 (5,1)
C + A	5337	155 (2,9)	1111 (20,8)	185 (3,5)	
			1,34 (1,09; 1,64); 0,006	1,45 (1,33; 1,59); <0,001 ^d	1,49 (1,23; 1,80); <0,001 ^e

a: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftrat.

b: Asymptotisches KI, selbst berechnet.

c: p-Wert: 2-seitiger χ^2 -Test. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

d: Laut Auswertung wurde der p-Wert mit einem 2-seitigen χ^2 -Test berechnet. Möglicherweise handelt es sich um einen Fehler bei der Fußnotenbezeichnung, da bei Patienten mit AKS ansonsten der 2-seitige CMH-Assoziationstest verwendet wurde (siehe Fußnote e).

e: p-Wert: 2-seitiger CMH-Assoziationstest mit der klinischen Präsentation, IA/NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktoren. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Blutungsereignisse – Studienpopulation

Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Rate hämorrhagische UE ^c n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^d); p-Wert	Rate hämorrhagische SUE ^c n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^d); p-Wert
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5001		1469 (29,4)	300 (6,0)
	C + A	4980		1101 (22,1)	203 (4,1)
				1,47 (1,34; 1,60); <0,001 ^e	1,50 (1,25; 1,80) <0,001 ^e
AKS gesamt	Pra + A	6741		1968 (29,2)	397 (5,9) ^h
	C + A	6716		1467 (21,8)	280 (4,2)
				1,48 (1,36; 1,60); <0,001 ^g	1,44 (1,23; 1,68); <0,001 ^g
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5001	220 (4,4)	1512 (30,2)	309 (6,2)
	C + A	4980	154 (3,1)	1120 (22,5)	206 (4,1)
			1,43 (1,17; 1,76); <0,001	1,49 (1,37; 1,63); <0,001 ^e	1,53 (1,27; 1,83); <0,001 ^e
AKS gesamt	Pra + A	6741	303 (4,5)	2023 (30,0)	397 (5,9) ^h
	C + A	6716	231 (3,4)	1501 (22,4)	276 (4,1)
			1,31 (1,11; 1,56); 0,002	1,49 (1,38; 1,61); <0,001 ^g	1,46 (1,25; 1,71); <0,001 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Blutungsereignisse – Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Diese Auswertung basiert auf der „at risk-Population“: Patienten, die das Medikament zu sich nahmen oder wahrscheinlich noch unter dem Effekt der Studienmedikation standen.

b: Eigene Berechnung: Odds-Ratio (asymptotisches KI, exakter Fisher-Test).

c: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftrat.

d: Asymptotisches KI, selbst berechnet.

e: p-Wert: 2-seitiger χ^2 -Test. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

f: Laut Auswertung wurde der p-Wert mit einem 2-seitigen χ^2 -Test berechnet. Möglicherweise handelt es sich um einen Fehler bei der Fußnotenbezeichnung, da bei Patienten mit AKS ansonsten der 2-seitige CMH-Assoziationstest verwendet wurde (siehe Fußnote g).

g: p-Wert: 2-seitiger CMH-Assoziationstest mit der klinischen Präsentation, IA/NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktoren. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

h: Nach den Angaben aus dem Studienbericht traten in der „at risk-Population“ und in der Auswertung, die unabhängig von etwaigen Unterbrechungen der Aufnahme der Studienmedikation bei Patienten mit AKS bis zum Studienende durchgeführt wurde, gleich viele hämorrhagische SUE auf (397 vs. 276 Ereignisse). Zu erwarten wären hier höhere Werte in der Auswertung, die alle Ereignisse unabhängig von einer Unterbrechung der Studienmedikation einschloss. In der für das IQWiG durchgeführten Auswertung traten nach 360 Tagen 397 vs. 280 Ereignisse bei Patienten mit AKS auf. Zu erwarten wären hier weniger Ereignisse, da die Therapiedauer kürzer war. Die Anzahl der Ereignisse im Studienbericht sind möglicherweise nicht korrekt.

A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; CABG: coronary artery bypass graft (koronare Bypassoperation); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 29: Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen – Zulassungspopulation

Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate lebensbedrohlicher Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Rate tödlicher Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^a	Rate intrakranieller Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	40 (1,0)	5 (0,1)	6 (0,2)
	C + A	3941	28 (0,7)	2 (0,1)	11 (0,3)
			1,43 (0,88; 2,32); 0,143	2,49 (0,48; 12,85); 0,453	0,55 (0,20; 1,48); 0,228
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	57 (1,1)	5 (0,1)	6 (0,1)
	C + A	5337	37 (0,7)	4 (0,1)	13 (0,2)
			1,53 (1,01; 2,32); 0,042	1,24 (0,33; 4,61); >0,999	0,46 (0,18; 1,21); 0,108
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	44 (1,1)	6 (0,2)	8 (0,2)
	C + A	3941	28 (0,7)	2 (0,1)	11 (0,3)
			1,58 (0,98; 2,53); 0,057	2,99 (0,60; 14,83); 0,289	0,73 (0,29; 1,82); 0,499
	AKS gesamt			HR (95 %-KI); p-Wert	
	Pra + A	5390	64 (1,2)	8 (0,2)	9 (0,2)
	C + A	5337	37 (0,7)	4 (0,1)	13 (0,2)
			1,72 (1,15; 2,58); 0,008	1,98 (0,60; 6,57); 0,256	0,69 (0,30; 1,62); 0,393
<p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: Akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel</p> <p>a: Eigene Berechnung; OR (asymptotisches Konfidenzintervall); p-Werte: Fishers exakter Test.</p>					

5.3.7.2 Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse zu Neoplasien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden, sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Neoplasien SUE^{a, b}

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^c)	p-Wert ^d
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	46 (1,2)	1,44 (0,91; 2,26)	0,115
	C + A	3941	32 (0,8)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5390	64 (1,2)	1,35 (0,93; 1,97)	0,117	
C + A	5337	47 (0,9)			
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	49 (1,2)	1,40 (0,91; 2,16)	0,129
	C + A	3941	35 (0,9)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5390	75 (1,4)	1,40 (0,99; 2,00)	0,059	
C + A	5337	53 (1,0)			
Studienpopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5001	69 (1,4)	1,61 (1,10; 2,36)	0,014
	C + A	4980	43 (0,9)		
	AKS gesamt				
Pra + A	6741	92 (1,4)	1,42 (1,03; 1,95)	0,032	
C + A	6716	65 (1,0)			
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5001	72 (1,4)	1,53 (1,06; 2,22)	0,022
	C + A	4980	47 (0,9)		
	AKS gesamt				
Pra + A	6741	105 (1,6)	1,42 (1,05; 1,92)	0,021	
C + A	6716	74 (1,1)			
<p>a: MedDRA-Kodierung; SOC „Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cystis and polyps)“.</p> <p>b: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftritt.</p> <p>c: KI eigene Berechnung.</p> <p>d: p-Wert: 2-seitiger CMH-Assoziationstest mit der klinischen Präsentation, IA/NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktoren. Odds-Ratio mit SAS FREQ.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p>					

Sowohl in der Zulassungspopulation als auch in der Studienpopulation traten Neoplasien nach 12 Monaten und am Studienende numerisch häufiger unter Prasugrel als unter Clopidogrel auf. Der Gruppenunterschied war dabei nur für die Studienpopulation statistisch signifikant, und zwar sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Untergruppe der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

In der Zulassungspopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings lag der Gruppenunterschied in ähnlicher Größenordnung wie der in der Studienpopulation. Ein Interaktionstest erbrachte zudem keinen Hinweis auf Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit instabiler Angina / NSTEMI innerhalb der Zulassung und der übrigen Studienpopulation ($p = 0,928$), sodass auch für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ein Unterschied bezüglich Neoplasien zuungunsten von Prasugrel angenommen werden muss. Bei der Ergebnisinterpretation ist einschränkend anzumerken, dass die Auswertung auf Basis einer Organklasse (Neoplasien), nicht jedoch auf Basis der „preferred terms“ über mehrere Organklassen vorgenommen wurde. Neoplasien, die z.B. als „Operation aufgrund einer Neoplasie“ kodiert wurden, wurden daher ggf. nicht erfasst. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die höhere Blutungsrate unter Prasugrel auch zu einer häufigeren gastrointestinalen Diagnostik zur Identifikation der Blutungsquelle geführt hat, was wiederum dazu beigetragen haben kann, dass Neoplasien häufiger identifiziert wurden, ohne dass sie tatsächlich häufiger aufgetreten sind.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Limitationen ergab sich in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich des Auftretens von Neoplasien.

5.3.7.3 Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Abbrüche wegen UE)

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse fand sich in der Zulassungspopulation und Studienpopulation für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI über eine Behandlungsdauer von 12 Monaten oder darüber hinaus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS (Tabelle 31).

Entsprechendes galt auch für alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ausnahme der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für Patienten der Studienpopulation am Studienende. Unter Prasugrel + ASS brachen hier im Vergleich zu Clopidogrel + ASS statistisch signifikant mehr Patienten die Therapie ab.

Dass für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS gezeigt wurde, steht nicht im Widerspruch zu den im vorherigen Abschnitt (5.3.7.1) besprochenen Blutungsergebnissen (u. a. statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS bei schwerwiegenden unerwünschten

Blutungsereignissen in der Zulassungspopulation nach 12-monatiger Behandlungsdauer). Schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse sind per definitionem den SUE zuzurechnen, für die jeweiligen Gesamtraten liegt aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten aus der Zulassungspopulation innerhalb von 12 Monaten ein schwerwiegendes unerwünschtes Blutungsereignis, während ca. 22 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten.

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 31: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate UE^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI^b); p-Wert^c	Gesamtrate SUE^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI^b); p-Wert^c	Studienabbruch wegen UE n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert^d
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	3069 (77,6)	861 (21,8)	195 (4,9)
	C + A	3941	3061 (77,7)	868 (22,0)	186 (4,7)
			1,00 (0,89; 1,11); 0,922	0,99 (0,89; 1,10) 0,780	1,05 (0,85; 1,29); 0,664
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	4217 (78,2)	1197 (22,2)	277 (5,1)
C + A	5337	4169 (78,1)	1188 (22,3)	255 (4,8)	
		1,01 (0,92; 1,10); 0,887	1,00 (0,91; 1,09) 0,943	1,08 (0,91; 1,29); 0,392	
Studienende					
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	3116 (78,8)	911 (23,0)	225 (5,7)
	C + A	3941	3107 (78,8)	918 (23,3)	213 (5,4)
			1,00 (0,89; 1,11); 0,938	0,99 (0,89; 1,09) 0,780	1,06 (0,87; 1,28); 0,583
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	4293 (79,7)	1276 (23,7)	314 (5,8)
C + A	5337	4232 (79,3)	1261 (23,6)	293 (5,5)	
		1,02 (0,93; 1,12) 0,662	1,00 (0,92; 1,10) 0,963	1,07 (0,90; 1,25); 0,455	
Studienpopulation					
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5001	3999 (80,0)	1223 (24,5)	356 (7,1)
	C + A	4980	3967 (79,7)	1190 (23,9)	316 (6,4)
			1,02 (0,92; 1,12) 0,704	1,03 (0,94; 1,13) 0,514	1,13 (0,97; 1,32); 0,123
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741	5441 (80,7)	1665 (24,7)	485 (7,2)
C + A	6716	5403 (80,5)	1629 (24,3)	424 (6,3)	
		1,02 (0,93; 1,11) 0,696	1,02 (0,95; 1,11) 0,549	1,15 (1,01; 1,32); 0,042	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE (Fortsetzung)

a: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftritt.

b: KI eigene Berechnung.

c: SAS FREQ und p-Wert aus dem χ^2 -Test.

d: p-Wert: 2-seitiger χ^2 -Test. p-Wert und OR bei Patienten mit AKS wurden adjustiert für die klinische Präsentation, instabile Angina / NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktor mit der Cochran-Mantel-Haenszel Methode.

A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

5.3.8 Nicht tödliche Myokardinfarkte und schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse in der Kurz- und Langzeitbehandlung

Für die Endpunkte nicht tödlicher Myokardinfarkt (mit Enzymwerten, ärztliche Diagnose, klinisch auffällige Myokardinfarkte), signifikante Blutungen und hämorrhagische SUE bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI aus der TRITON-Studie wurde innerhalb der Zulassungspopulation untersucht, ob sich die Differenz der Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen und das Verhältnis der Ereignisraten der Behandlungsgruppen in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt (30, 360 und 464 Tage) unterscheiden (Tabelle 32).

Die dargestellten Ergebnisse sind deskriptiver Natur. Ein Nutzen oder Zusatznutzen (größerer / geringerer) Schaden kann sich allein auf Basis dieser Analysen nicht ergeben. Sie kann aber dazu dienen, eine erste Einschätzung zur Frage nach der optimalen oder minimal notwendigen Zeitdauer für die Behandlung mit Prasugrel + ASS bei instabiler Angina / NSTEMI zu erhalten.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich der Unterschied zwischen den Ereignisraten in der Zulassungspopulation für nicht tödliche Myokardinfarkte unabhängig von der Definition im Zeitverlauf zugunsten von Prasugrel + ASS vergrößert, wobei das Verhältnis der Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen konstant bleibt. Da klinisch relevante Myokardinfarkte nur eine Teilmenge der Myokardinfarkte laut Definition in der TRITON-Studie darstellen, war der Unterschied zwischen den Ereignisraten von nicht tödlichen Myokardinfarkten, die durch die behandelnden Ärzte erhoben oder auf Basis klinisch auffälliger Myokardinfarkte ausgewertet wurden, insgesamt geringer im Vergleich zur Definition, die auch nicht tödliche Myokardinfarkte einschloss, die alleine anhand von kardialen Biomarkern bestimmt wurden. Parallel dazu vergrößert sich im Zeitverlauf der Unterschied zwischen den Ereignisraten für signifikante Blutungen und schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse zuungunsten von Prasugrel + ASS, wobei das Verhältnis der Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls weitgehend konstant bleibt. Aus den Ergebnissen lässt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für eine optimale / minimal notwendige Zeitdauer für eine Behandlung mit Prasugrel + ASS bei instabiler Angina / NSTEMI ableiten.

Tabelle 32: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte, signifikante Blutungen sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI – Zulassungspopulation

Erhebungszeitpunkt (Tage)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (mit Enzymwerten)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (ärztliche Diagnose)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (klinisch auffällig)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)
	Pra + A	C + A			Pra + A	C + A			Pra + A	C + A		
30	4,3	6,0	-1,7	0,7	1,0	1,6	-0,6	0,6	0,5	1,2	-0,7	0,4
360	6,2	8,6	-2,4	0,7	1,9	3,0	-1,1	0,6	1,3	2,4	-1,1	0,5
464 (Studienende)	6,3	8,9	-2,6	0,7	2,0	3,2	-1,2	0,6	1,4	2,6	-1,2	0,5
Erhebungszeitpunkt (Tage)	Ereignisraten (%) signifikante Blutungen		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) Hämorrhagische SUE		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)				
	Pra + A	C + A			Pra + A	C + A						
30	2,0	1,3	0,7	1,5	2,1	1,5	0,6	1,4				
360	3,5	2,6	0,9	1,3	4,8	3,4	1,4	1,4				
464 (Studienende)	3,8	2,7	1,1	1,4	5,2	3,5	1,7	1,5				

A: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; MI: Myokardinfarkt; Pra: Prasugrel; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

5.3.9 Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung

Im Folgenden werden die 30-Tage-Ergebnisse aus der JUMBO- und TRITON-Studie dargestellt. Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde eine Meta-Analyse der Daten aus der JUMBO- und TRITON-Studie (Auswertung nach 30 Tagen) durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3.9.3). Für die Endpunkte nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet, da zu diesen Endpunkten die Daten der TRITON-Studie deutlich aussagekräftiger waren. Für die TRITON-Studie lagen im Gegensatz zur JUMBO-Studie Auswertungen zu klinisch auffälligen nicht tödlichen Myokardinfarkten und signifikanten Blutungen bei Patienten mit/ohne koronare Bypassoperation vor. Eine Kombination dieser Daten mit denen der JUMBO-Studie erschien daher nicht angemessen.

5.3.9.1 Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung in der JUMBO-Studie

Im Folgenden werden die in den Abschnitten 5.3.2 bis 5.3.7 als besonders relevant identifizierten Endpunkte auch für die Kurzzeitstudie JUMBO dargestellt.

Der in der JUMBO-Studie verwendete kombinierte Endpunkt wurde für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da er aufgrund seiner Zusammensetzung nicht mit dem verwendeten kombinierten Endpunkt aus der TRITON-Studie vergleichbar war. Weiterhin fehlte eine Darstellung der Ergebnisse für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts.

Primärer Endpunkt der JUMBO-Studie war die Rate der nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachten signifikanten Blutungen (non CABG). Nach 30 Tagen war zwischen den Behandlungsgruppen (Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS) bei geringen Ereignisraten kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt festzustellen (Tabelle 33). Die Validität dieses Endpunktes ist eingeschränkt, da Blutungen, die z. B. im Rahmen einer als Notfall durchgeführten koronaren Bypassoperation auftraten, nicht erfasst wurden (5.3.7.1). Eine Auswertung für hämorrhagische SUE analog zur TRITON-Studie (Tabelle 27) lag nicht vor. Auch fehlten Angaben zu der Anzahl signifikanter Blutungen, die aufgrund einer koronaren Bypassoperation auftraten.

Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert (Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS). Wie in der TRITON-Studie wurden auch in der JUMBO-Studie Myokardinfarkte erfasst, die nur auf kardialen Biomarkern beruhten und für den Patienten nicht unmittelbar von Relevanz sind (5.3.4.1). Weitere Auswertungen zu anderen Myokardinfarktdefinitionen lagen für die JUMBO-Studie nicht vor. Todesfälle traten nicht auf (Tabelle 33).

Tabelle 33: Ergebnisse der JUMBO-Studie, 30 Tage, Endpunkte: signifikante Blutungen (non CABG), nicht tödlicher Myokardinfarkt, Gesamtmortalität

Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG n (%) ^a	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^b	Rate nicht tödlicher Myokardinfarkt n (%) ^a	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^b	Gesamtmortalität n (%) ^a	Gruppenunterschied Pra vs. C RD (95 %-KI); p-Wert ^c
Pra + A	80	2 (2,5)	1,18 (0,16; 8,57);	9 (11,3)	1,58 (0,56; 4,44);	0 (0)	0,00 (-0,04; 0,05);
C + A	94	2 (2,1)	0,913	7 (7,4)	0,513	0 (0)	>0,999

a: Die Prozentangaben wurden bezogen auf die Anzahl N der Patienten selbst berechnet.
b: Eigene Berechnung: OR (asymptotisches Konfidenzintervall); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [43]).
c: Eigene Berechnung: RD (KI nach Wilson-Score-Methode); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [43]).
A: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; CABG: koronare Bypassoperation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; RD: Risikodifferenz.

5.3.9.2 Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung in der TRITON-Studie

5.3.9.2.1 Nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen

Die Daten der TRITON-Studie zeigten, dass nicht tödliche Myokardinfarkte bei Patienten der Zulassungspopulation mit instabiler Angina / NSTEMI und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom insgesamt, unabhängig von der gewählten Definition zugunsten von Prasugrel + ASS innerhalb von 30 Tagen statistisch signifikant seltener auftraten (Tabelle 34).

Hinsichtlich eines Einflusses des Zeitpunktes der Verabreichung der Aufsättigungsdosis in Bezug zur PCI ergab sich im Gegensatz zur Auswertung für die maximale Behandlungsdauer von 12 Monaten (5.3.4.1) auch für klinisch auffällige Myokardinfarkte ein Hinweis für unterschiedliche Effekte (vor / während der PCI). Nach 30 Tagen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wenn die Studienmedikation vor der PCI verabreicht wurde. Dies galt auch für die anderen ausgewerteten Definitionen (Tabelle 35 – Tabelle 37).

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

11.07.2011

Tabelle 34: Nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällige Myokardinfarkte) – TRITON-Studie

Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate ärztliche Diagnose n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate klinisch auffällige n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
IA / NSTEMI							
Pra + A	3969	169 (4,3)	0,71 (0,58; 0,87)	40 (1,0)	0,63 (0,43; 0,94)	20 (0,5)	0,42 (0,25; 0,70)
C + A	3969	236 (6,0)	< 0,001	63 (1,6)	0,022	48 (1,2)	< 0,001
AKS gesamt							
Pra + A	5421	238 (4,4)	0,70 (0,59; 0,82)	49 (0,9)	0,55 (0,39; 0,78)	28 (0,5)	0,40 (0,26; 0,61)
C + A	5383	337 (6,3)	< 0,001	88 (1,6)	< 0,001	70 (1,3)	< 0,001

A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht- ST-Streckenhebungsinfarkt; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel

Tabelle 35: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten) innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)

Vergleich	N	Rate vor der PCI n (%)	N	Rate während der PCI n (%)	N	Rate nach der PCI n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,032						
IA / NSTEMI						
Pra + A	986	53 (5,4)	2901	113 (3,9)	37	2 (5,4)
C + A	949	52 (5,5)	2915	170 (5,8)	34	9 (26,5)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,98 (0,67; 1,44); 0,922		0,66 (0,52; 0,84) < 0,001		0,19 (0,04; 0,86) 0,016	
Interaktionstest p-Wert: 0,047						
AKS gesamt						
Pra + A	1382	79 (5,7)	3894	154 (4,0)	49	3 (6,1)
C + A	1316	80 (6,1)	3895	242 (6,2)	48	9 (18,8)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,94 (0,69; 1,28); 0,697		0,63 (0,52; 0,77) < 0,001		0,29 (0,08; 1,06) 0,046	
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.						

Tabelle 36: Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose) innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)

Vergleich	N	Rate vor der PCI n (%)	N	Rate während der PCI n (%)	N	Rate nach der PCI n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,051^a						
IA / NSTEMI						
Pra + A	986	18 (1,8)	2901	21 (0,7)	37	0 (0,0)
C + A	949	16 (1,7)	2915	45 (1,5)	34	1 (2,9)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	1,09 (0,56; 2,13); 0,806		0,47 (0,28; 0,78) 0,003		k. A.	
Interaktionstest p-Wert: 0,063^a						
AKS gesamt						
Pra + A	1382	20 (1,5)	3894	27 (0,7)	49	0 (0,0)
C + A	1316	22 (1,7)	3895	63 (1,6)	48	1 (2,1)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,87 (0,48; 1,60); 0,657		0,43 (0,27; 0,67) < 0,001		k. A.	
a: Da für diesen Endpunkt keine Ergebnisse eines Interaktionstests basierend auf den individuellen Patientendaten vom Hersteller vorlagen, wurde, basierend auf den angegebenen Effektschätzern (Hazard Ratios) in den Subgruppen, mittels Cochrans Q-Statistik ein Interaktionstest selbst berechnet.						
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.						

Tabelle 37: Nicht tödliche Myokardinfarkte (klinisch auffällig) innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)

Vergleich	N	Rate vor der PCI n (%)	N	Rate während der PCI n (%)	N	Rate nach der PCI n (%)
Interaktionstest p-Wert: 0,105^a						
IA / NSTEMI						
Pra + A	986	9 (0,9)	2901	11 (0,4)	37	0 (0,0)
C + A	949	11 (1,2)	2915	35 (1,2)	34	1 (2,9)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,79 (0,33; 1,91); 0,598		0,32 (0,16; 0,62) < 0,001		k. A.	
Interaktionstest p-Wert: 0,112^a						
AKS gesamt						
Pra + A	1382	12 (0,9)	3894	15 (0,4)	49	0 (0,0)
C + A	1316	18 (1,4)	3895	50 (1,3)	48	1 (2,1)
Gruppenunterschied Pra vs. C						
HR (95 %-KI); p-Wert	0,64 (0,31; 1,32); 0,219		0,30 (0,17; 0,53) < 0,001		k. A.	
a: Da für diesen Endpunkt keine Ergebnisse eines Interaktionstests basierend auf den individuellen Patientendaten vom Hersteller vorlagen, wurde, basierend auf den angegebenen Effektschätzern (Hazard Ratios) in den Subgruppen, mittels Cochrans Q-Statistik ein Interaktionstest selbst berechnet. A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt; N: Anzahl der Patienten in der spezifizierten Subgruppe; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel.						

5.3.9.2.2 Signifikante Blutungen innerhalb von 30 Tagen

Für signifikante Blutungen ergab sich unter einer 30-tägigen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS bei Patienten der Zulassungspopulation mit einer instabilen Angina / NSTEMI. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom insgesamt traten signifikante Blutungen zwar häufiger unter der Behandlung mit Prasugrel + ASS auf, der Unterschied gegenüber Clopidogrel + ASS war aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 38).

Tabelle 38: Signifikante Blutungen innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – TRITON-Studie

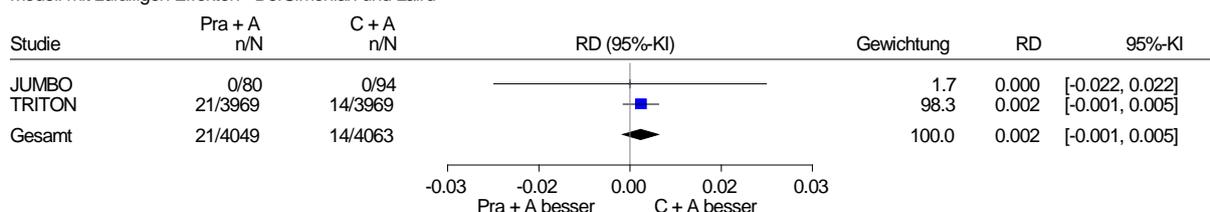
Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) ^a	p-Wert
30 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	77 (2,0)	1,51 (1,06; 2,15)	0,022
	C + A	3941	51 (1,3)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5390	109 (2,0)	1,27 (0,96; 1,69)	0,098 ^b	
C + A	5337	85 (1,6)			

a: Hazard Ratio und 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) basierend auf Cox Proportional Hazard Modell.
b: 2-seitige p-Werte basierend auf logrank-Test (Vergleich event free survival distribution von Prasugrel und Clopidogrel); der Faktor IA / NSTEMI vs. STEMI wurde als Stratifizierungsfaktor in das Modell aufgenommen
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; Pra: Prasugrel; STEMI: ST- Streckenhebungsinfarkt.

5.3.9.3 Meta-Analyse Gesamtmortalität

Für die Gesamtmortalität zeigte sich nach 30-tägiger Behandlung mit Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 2). Um die JUMBO-Studie ohne Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen im Rahmen einer Meta-Analyse berücksichtigen zu können, wurde hier die Risikodifferenz als Effektmaß gewählt.

Prasugrel + ASS (Pra + A) vs. Clopidogrel + ASS (C + A)
Gesamt-Mortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.878$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.18, $p=0.240$, Tau=0

A oder ASS: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Pra: Prasugrel; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; RD: Risikodifferenz.

Abbildung 2: Meta-Analyse Gesamtmortalität nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI

5.3.9.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung

Zusammenfassend zeigten sich für den Behandlungszeitraum von 30 Tagen qualitativ ähnliche Resultate im Vergleich zu den Ergebnissen nach 12 Monaten. Es ergab sich kein Vorteil oder Nachteil von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für den Endpunkt Gesamtmortalität. Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte zeigte sich ein Vorteil unter Prasugrel + ASS. Im Unterschied zu den 12-Monats-Daten ergab sich auch für klinisch auffällige nicht tödliche Myokardinfarkte ein Hinweis dafür, dass sich der Vorteil nur ergab, wenn die Aufsättigungsdosis nicht vor der PCI verabreicht wurde. Für signifikante Blutungen ergab sich ebenfalls, analog zu den Resultaten nach 12 Monaten, ein Nachteil unter Prasugrel + ASS.

Aufgrund dieser weitgehend vergleichbaren Resultate erfolgten im Rahmen dieser Nutzenbewertung keine separaten Fazitaussagen zum Zeitfenster 30 Tage.

5.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (z. B. ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Körpergewicht (z. B. < 60 kg vs. ≥ 60 kg)
- Art des koronaren Stents („bare-metal stent“ (BMS) oder „drug-eluting stent“ (DES))
- Zeitspanne zwischen
 - qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn
 - Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI
- unterschiedliche ASS-Dosierungen

Zur Operationalisierung dieser Faktoren siehe Tabelle 2. Die folgenden Analysen beziehen sich nur auf die TRITON-Studie mit dem Vergleich von Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS in der Zulassungspopulation.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn und unterschiedliche ASS-Dosierungen lagen keine verwertbaren Daten vor. Die Auswertung des Zeitrahmens vom qualifizierenden Symptom bis zur

Randomisierung wurde nicht berücksichtigt, da die Randomisierung nicht gleich bedeutend war mit der sofortigen Aufnahme der Studienmedikation bzw. der Durchführung einer PCI. Die PCI konnte unmittelbar nach der Randomisierung oder zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der ersten 24 h nach der Aufsättigungsdosis durchgeführt werden. Die Aufsättigungsdosis konnte dabei zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und der Beendigung der PCI gegeben werden (≤ 1 h nach Verlassen des Katheterlabors).

Auf die Auswertung bzgl. Körpergewicht wurde verzichtet, da die Patienten < 60 kg nicht entsprechend der Zulassung behandelt wurden.

Ergänzt wurden die geplanten Subgruppenauswertungen um die Faktoren TIMI-Risiko-Index und bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese, da sich aus den Daten für die Studienpopulation Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation ergaben.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Tabelle 39 gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten und Ergebnisse. Die ausführlichen Ergebnisse wurden in den entsprechenden Abschnitten zum jeweiligen Endpunkt dargestellt. Wenn Hinweise für unterschiedliche Effekte nicht weiter berücksichtigt wurden, ist dieses mit einer Fußnote in Tabelle 39 vermerkt. Mit Ausnahme der Analyse für nicht tödliche Myokardinfarkte und dem Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis bis zur PCI (Therapiedauer 30 Tage), wurde die Darstellung der Ergebnisse auf die maximal zulässige Therapiedauer von 12 Monaten begrenzt. Die 30-Tage-Auswertung für nicht tödliche Myokardinfarkte und den Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis bis zur PCI wurde ergänzend dargestellt, um zu zeigen, dass der in der 12-Monats-Auswertung gefundene Hinweis für unterschiedliche Effekte (bei den nicht tödlichen Myokardinfarktdefinitionen unter Berücksichtigung kardialer Biomarker) sich bereits auch nach relativ kurzer Behandlungsdauer nachweisen lässt.

Tabelle 39: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren in der TRITON-Studie zum Vergleich Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (Zulassungspopulation 12 Monate)

Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Ergebnis Interaktionstest ^a	
Kardiovaskuläre Mortalität	Geschlecht	p = 0,717	
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	p = 0,062	HR (95 %-KI) <65: 0,76 (0,43; 1,37) ≥65: 1,75 (0,90; 3,38) ^b
	Art des Stents (BMS oder DES)	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	
	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	
	TIMI-Risiko-Index (Q1 bis Q5)	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	
	Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese	p = 0,586	
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Geschlecht	p = 0,216	
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	p = 0,792	
	Art des Stents (BMS oder DES)	p = 0,215	
	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI (bei Auswertung MI mit Enzymwerten)	30 Tage p = 0,032 vor PCI: 0,98 (0,67; 1,44) während PCI: 0,66 (0,52; 0,84) nach PCI: 0,19 (0,04; 0,86) (Tabelle 35)	12 Monate p = 0,124 vor PCI: 0,86 (0,63; 1,18) während PCI: 0,67 (0,55; 0,82) nach PCI: 0,28 (0,07; 1,02) (Tabelle 17)
	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI (bei Auswertung MI ärztliche Diagnose)	30 Tage p = 0,051 vor PCI: 1,09 (0,56; 2,13) während PCI: 0,47 (0,28; 0,78) nach PCI: k. A. (Tabelle 36)	12 Monate p = 0,431 (Tabelle 18)

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren in der TRITON-Studie zum Vergleich Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (Zulassungspopulation 12 Monate) (Fortsetzung)

Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Ergebnis Interaktionstest ^a	
		30 Tage	12 Monate
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI (bei Auswertung klinisch auffälliger MI)	p = 0,105 vor PCI: 0,79 (0,33; 1,91) während PCI: 0,32 (0,16; 0,62) nach PCI: k. A. (Tabelle 37)	HR (95 %-KI) 0,79 (0,33; 1,91) 0,32 (0,16; 0,62) k. A.
	TIMI-Risiko-Index (Q1 bis Q5)	p = 0,711 (Tabelle 19)	
	Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese	p = 0,717	
Nicht tödlicher Schlaganfall	Geschlecht	p = 0,729	
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	p = 0,459	
	Art des Stents (BMS oder DES)	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	
	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	
	TIMI-Risiko-Index (Q1 bis Q5)	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	
	Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese	p = 0,039 ja: 0,85 (0,39; 1,84) nein: 0,20 (0,06; 0,70) (Tabelle 20)	HR (95 %-KI) 0,85 (0,39; 1,84) 0,20 (0,06; 0,70)
Gesamtmortalität	Geschlecht	0,309	
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	0,205	
	Art des Stents (BMS oder DES)	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.	

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren in der TRITON-Studie zum Vergleich Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (Zulassungspopulation 12 Monate) (Fortsetzung)

Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Ergebnis Interaktionstest ^a
Gesamtmortalität	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.
	TIMI-Risiko-Index (Q1 bis Q5)	p = 0,359
	Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese	p = 0,171 HR (95 %-KI) ja: 1,38 (0,85; 2,25) nein: 0,82 (0,47; 1,45) ^b
Signifikante Blutungen (nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht)	Geschlecht	p = 0,283
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	p = 0,910
	Art des Stents (BMS oder DES)	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.
	Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI	Nicht berechnet aufgrund unzureichender Daten.
	TIMI-Risiko-Index (Q1 bis Q5)	p = 0,562
	Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese	p = 0,206
<p>a: Fett gedruckt, falls $p \leq 0,20$. Dann auch Angabe der Effekte in den Subgruppen.</p> <p>b: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20, Hinweis für unterschiedliche Effekte. Die Einzelergebnisse der Subgruppen ergaben jedoch jeweils qualitativ gleichwertige und zum Gesamteffekt passende Resultate (nicht statistisch signifikant), daher keine Änderung der Gesamtaussage.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; BMS: Bare metal stent (unbeschichteter Metallstent); DES: Drug eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.</p>		

5.3.11 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 40 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage für die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten in der Zulassungspopulation.

Für bestimmte Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel nur in niedriger Erhaltungsdosis (5 mg täglich) zugelassen. Zu dieser niedrigen Erhaltungsdosis lagen keine Ergebnisse vor. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen ebenfalls nicht vor.

Für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung musste die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliegt. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen auch bei dieser Indikation nicht vor.

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

11.07.2011

Tabelle 40: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Zulassungspopulation – Erhebungszeitraum 360 Tage)

Endpunkt	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Nicht tödlicher Schlaganfall	Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße	Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses	Schwerwiegende Blutungsereignisse	Neoplasien SUE	UE, SUE, Abbrüche wegen UE
Vergleich Studie									
Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS									
TRITON	↔	↔	Pra + A↑	Pra + A↑ für Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankung	Pra + A↑	↔	Pra + A↓	[Pra + A↓]	↔
<p>↔: Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. größeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen. [Pra + A↓]: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Prasugrel + ASS. Pra + A↑ bzw. Pra + A↓: Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. größeren Schaden von Prasugrel + ASS. A oder ASS: Acetylsalicylsäure; Pra: Prasugrel; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>									

6 Diskussion

Ziel des vorliegenden Berichtes war die Nutzenbewertung einer Kombinationstherapie aus Prasugrel und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter PCI. Aufgrund des in Deutschland für Prasugrel und für Clopidogrel gültigen Zulassungsstatus ließ sich dieses Ziel in 2 Teilziele gliedern.

1. Die Bewertung sollte einerseits bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI im Vergleich zu einer Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder einer Monotherapie mit ASS mit oder ohne vorangegangene duale Therapie erfolgen.
2. Für Patienten mit STEMI sollte die Bewertung aufgrund des Zulassungsstatus von Clopidogrel nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS erfolgen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Der sich daran anschließende Abschnitt 6.6 stellt die wesentlichen Themenkomplexe der Anhörung zusammen. Dabei werden zunächst die bereits in den Abschnitten 6.1 bis 6.4 aufgegriffenen Punkte aus den Stellungnahmen aufgeführt und weitere Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht ebenfalls adressiert wurden, diskutiert.

6.1 Datenverfügbarkeit, Studienpool

6.1.1 Fehlende Studien für die Behandlung mit Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI

Eine Behandlung mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit einem STEMI und primärer oder verzögerter PCI ist durch die Zulassung nicht gedeckt. Die vorliegende Nutzenbewertung von Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, die primär oder verzögert mit einer PCI versorgt werden, konnte deshalb nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS durchgeführt werden. Entsprechende Studien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung jedoch nicht identifiziert. Die Ergebnisse der TRITON-Studie bei Patienten mit einem STEMI (nicht zulassungskonformer Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS) sind zur Information im Anhang E dargestellt. Es kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage über den Nutzen und Schaden von Prasugrel + ASS im Verhältnis zu einer ASS-Monotherapie für Patienten mit einem STEMI und primärer oder verzögerter PCI getroffen werden. Die wesentlichen Ergebnisse für Patienten mit einem STEMI in der TRITON-Studie sind in Abschnitt 6.4 diskutiert.

Im Rahmen der Stellungnahmen wurde mit Verweis auf den Abschlussbericht A04-01B [21] angeführt, dass das IQWiG einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit

Clopidogrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie im Rahmen der stationären Behandlung von Patienten mit STEMI anerkannt habe. Entsprechend sei ein Beleg für den Nutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei STEMI-Patienten mit primärer PCI über die Behandlungsdauer von 12 Monaten auch für einen indirekten Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie gültig.

Die Aussage der Stellungnehmenden beruht auf einer falschen Annahme. Im Bericht A04-01B wurden STEMI-Patienten entsprechend der Zulassung mit Clopidogrel + ASS vs. ASS-Monotherapie behandelt, die eine fibrinolytische Therapie bekamen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse im Rahmen eines indirekten Vergleiches wäre nur möglich, wenn in beiden Fällen die Patienten mit einem gleichen Therapieansatz behandelt worden wären, was hier nicht der Fall ist.

Weiterhin führten die Stellungnehmenden an, dass ihrer Ansicht nach ASS beim NSTEMI und STEMI nur als Teil der Standardtherapie zugelassen sei. Entsprechend sei ein Vergleich gegenüber einer ASS-Monotherapie nicht angemessen.

Dies ist insofern korrekt, als die Zulassung von ASS einen Einsatz im Rahmen der Standardtherapie vorsieht [44]. Neben den Thrombozytenaggregationshemmern wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarktes z. B. mit Antikoagulantien wie Heparin verstanden. Da bei STEMI Patienten im Rahmen einer PCI die Behandlung mit Clopidogrel nicht zugelassen ist, kann in diesem Falle nur eine ASS-Monotherapie zulassungskonform verabreicht werden. Dies bedeutet natürlich nicht, dass auf eine weitere, begleitende Behandlung mit Heparin als Teil der Standardtherapie verzichtet werden soll, welche gemäß der ASS-Zulassung vorgesehen ist.

Zusammenfassend ergaben sich aus diesen Stellungnahmen keine Aspekte, die zu einer Änderung des Abschlussberichtes führten.

6.1.2 Relevanz der TRITON-Studie für die Nutzenbewertung

Mit der TRITON-Studie lag eine große Zulassungsstudie vor, die die Behandlung mit Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS über mehr als 14 Monate (Median) nach einer PCI untersuchte. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde die Zulassung von Prasugrel in Kombination mit ASS für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu dem Kollektiv, das gemäß Ein- und Ausschlusskriterien in die TRITON-Studie aufgenommen wurde, teilweise eingeschränkt. So ist die Behandlung von Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall in der Anamnese gemäß Zulassung für Prasugrel kontraindiziert [25].

Hintergrund dieser Zulassungseinschränkung war, dass in Subgruppenanalysen der TRITON-Studie bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall in der Anamnese kardiovaskuläre Todesfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte oder nicht tödliche Schlaganfälle (primärer

Endpunkt der Studie) unter Prasugrel + ASS numerisch häufiger waren als unter Clopidogrel + ASS und auch TIMI-Major-Blutungen (non CABG) numerisch gehäuft auftraten [36]. Der Interaktionstest für das Merkmal früheres zerebrovaskuläres Ereignis war für einen sogenannten klinischen Nettonutzen, post hoc definiert als Gesamtmortalität^a, nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle oder nicht tödliche TIMI-Major-Blutungen (non CABG), signifikant ($p = 0,006$) [45]. Der klinische Nettonutzen fiel bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese statistisch signifikant zuungunsten von Prasugrel + ASS aus (HR 95 %-KI: 1,53 [1,02; 2,30]; $p = 0,040$) [36].

Weitere post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen der TRITON-Studie ergaben auch für Patienten > 75 Jahre sowie für Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg keinen wie oben definierten klinischen Nettonutzen (HR 95 %-KI: 0,99 [0,81; 1,21]; $p = 0,92$ bzw. HR 95 %-KI: 1,03 [0,69; 1,53]; $p = 0,89$) [45]. Zusätzliche, teils mündlich bei der CHMP präsentierte Analysen ließen bei Patienten > 75 Jahre sowie bei einem Körpergewicht < 60 kg ein erhöhtes Blutungsrisiko vermuten, weshalb vom Hersteller für diese Patienten eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg täglich beantragt wurde [35]. Grundlage dieser vom Hersteller beantragten und schließlich zugelassenen Dosierung bei Patienten > 75 Jahre und < 60 kg stellen im Wesentlichen pharmakokinetische / pharmakodynamische Simulationen dar. Das CHMP sieht die Sicherheit (und den Nutzen) der reduzierten Dosis bei diesen Patienten allerdings nicht als ausreichend belegt an und hat eine Bestätigung durch klinische Studien gefordert, die derzeit durchgeführt werden [35].

Des Weiteren wurde in der Zulassung, anders als in der TRITON-Studie geprüft (6 bis 15 Monate), die maximale Behandlungsdauer auf 12 Monate festgesetzt [25].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde anhand der Zulassungskriterien für Prasugrel die sogenannte Zulassungspopulation der TRITON-Studie definiert, d. h. die Population der Patienten, die entsprechend der Zulassung im Rahmen der TRITON-Studie behandelt wurden: keine Schlaganfälle oder TIA in der Anamnese, keine Patienten über 75 Jahre oder mit einem Körpergewicht unter 60 kg, da diese in der TRITON-Studie mit 10 mg anstatt mit 5 mg Prasugrel behandelt wurden. Für diese Patienten wurden die Ergebnisse zu den vorab definierten patientenrelevanten Endpunkten von der Firma Lilly angefordert.

In einer Stellungnahme und im Rahmen der Erörterung wurde kritisiert, dass sich das IQWiG bei der Nutzenbewertung fast ausschließlich auf die Zulassungspopulation der TRITON-Studie beziehe. Dies vermindere, da es sich bei der Zulassungspopulation nur um eine Subgruppe der Studienpopulation handele, die statistische Kraft und sei auch nicht konform mit den Prinzipien des IQWiG-Methodenpapiers, die besagten, dass nur dann in einer

^a Inkonsistenz: Im Studienbericht findet sich in der Tabellenüberschrift, dass die kardiovaskuläre Mortalität erhoben wurde. In der Tabelle selbst, wie in der Publikation zur TRITON-Studie [45] wird die Gesamtmortalität verwendet.

Subgruppe ein unterschiedlicher Effekt bestehe, wenn auch ein signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest vorliege.

Diese Aussage basiert auf einer falschen Annahme. Da die Bewertung des IQWiG sich im Rahmen der Zulassung bewegt, ist die Zulassungspopulation Ausgangspunkt der Bewertung und nicht die Studienpopulation. Diese Anforderung an die Nutzenbewertung ergibt sich aus dem Methodenpapier des IQWiG:

Die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt i. d. R. im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Aus diesem Grund bezieht sich auch die Empfehlung des Instituts an den G-BA, die im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung formuliert wird, i. d. R. auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung [46].

Bei der Zulassungspopulation handelt es sich also nicht um eine Subgruppe im Sinne der Nutzenbewertung. Subgruppen im Sinne der Nutzenbewertung sind z. B. Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI, die in der Anamnese eine Gefäßvorerkrankung zeigten oder nicht. Für diese Subgruppen werden Interaktionstests durchgeführt, um zu untersuchen, ob unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen auftreten. Aufgrund der vorliegenden Daten zur Zulassungspopulation aus der TRITON-Studie ist auch die Frage der Anwendbarkeit der Daten aus der Studienpopulation der TRITON-Studie, wie sie im Methodenpapier des IQWiG beschrieben ist, für die Nutzenbewertung nicht relevant. Zusammenfassend ergab sich aus der Stellungnahme keine Änderung für den Abschlussbericht.

Gemäß Methodenpapier 3.0 des IQWiG ist in der Regel für die Aussage eines Beleges für einen (Zusatz-)Nutzen oder Schaden zu fordern, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt [46]. Die Aussage eines Beleges auf Basis der Ergebnisse lediglich einer Studie kann im Ausnahmefall nur dann abgeleitet werden, wenn eine solche Studie und deren Ergebnisse besonderen Ansprüchen genügen. Diese besonderen Ansprüche an eine Einzelstudie werden von der EMA u. a. dahin gehend konkretisiert, dass die Studie hinsichtlich der internen und externen Validität, der Datenqualität sowie der statistischen Signifikanz, der klinischen Relevanz und inneren Konsistenz ihrer Ergebnisse überzeugend sein muss [47].

Bei der TRITON-Studie handelt es sich nicht um eine solche Studie, da begründete Zweifel an der Fairness des Vergleichs von Prasugrel und Clopidogrel bestehen. Dies ist bedingt durch den Zeitpunkt des Therapiebeginns (siehe Abschnitt 6.2.1).

Grundsätzlich wäre für die Aussage eines Beleges hinsichtlich eines (Zusatz-)Nutzens oder Schadens zu fordern, dass die Ergebnisse für die Zulassungspopulation der TRITON-Studie in

zumindest einer weiteren, den Kriterien dieser Nutzenbewertung genügenden und endpunktbezogen mit geringer Ergebnisunsicherheit belasteten Studie repliziert würden. In dieser Studie müsste auch ein adäquater Vergleich von Prasugrel und Clopidogrel gewährleistet sein. Eine entsprechende zusätzliche Studie über 12 Monate konnte jedoch im Rahmen der Informationsbeschaffung nicht identifiziert werden. Mit der JUMBO-Studie lagen nur Daten zu einer Kurzzeitbehandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS über einen Zeitraum von 30 Tagen vor. Zudem litten in der Studie nur etwa 40 % der insgesamt 904 Patienten an einem akuten Koronarsyndrom und nur 187 erhielten Prasugrel + ASS bzw. Clopidogrel + ASS in einer für die Nutzenbewertung relevanten Dosierung. Stellungnahmen zur Thematik (Beleg / Hinweis) werden in Abschnitt 6.2.1 gewürdigt.

6.2 Ergebnisse der Nutzenbewertung

6.2.1 Langzeitanwendung

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung ergaben für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Re-Hospitalisierungen aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses, Gesamtrate von UE und SUE und Studienabbrüchen aufgrund eines UE keinen Nachweis für einen Vorteil oder Nachteil von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Statistisch signifikant zugunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS unterschied sich die Rate der nicht tödlichen Myokardinfarkte, Schlaganfälle (mit der Einschränkung auf Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen in der Anamnese) und der dringlichen Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße. Demgegenüber stand eine statistisch signifikant erhöhte Neigung zu schwerwiegenden Blutungsereignissen unter Prasugrel + ASS. Außerdem zeigte sich ein Unterschied zuungunsten von Prasugrel bezüglich des Auftretens von Neoplasien.

Im Folgenden werden wichtige Aspekte zu einigen der Endpunkte diskutiert.

Nicht tödliche Myokardinfarkte

Die Diagnose eines nicht tödlichen Myokardinfarktes erfolgte in der TRITON-Studie anhand von klinischen Symptomen, EKG-Veränderungen und Laborwerten für kardiale Biomarker. Die definitorischen Kriterien sind im Anhang F dargestellt. Für sogenannte periprozedurale Myokardinfarkte nach einer PCI oder einer koronaren Bypassoperation war ein alleiniger Anstieg der CK-MB über das 3- bis 5-Fache (nach PCI) bzw. 10-Fache (nach Bypassoperation) der oberen Normgrenze ausreichend. Laut Studienbericht lehnte sich die Definition des nicht tödlichen Myokardinfarktes an die Definition des American College of Cardiology (ACC) an [48,49]; sie weicht jedoch in einigen Punkten von der Definition des ACC ab. Als periprozedural wird z. B. laut ACC ein Myokardinfarkt bezeichnet, wenn er innerhalb von 24 h nach einer PCI oder koronaren Bypassoperation auftritt. In der TRITON-Studie wurde dieser Zeitraum auf 48 h ausgedehnt.

Ergänzend wurde für die nicht tödlichen Myokardinfarkte im Rahmen der TRITON-Studie (in der Studienpopulation) post hoc eine Auswertung nach den Kriterien der Universaldefinition vorgenommen [50,51], wobei als kardiale Biomarker Troponin- oder CK-MB-Werte verwendet wurden. Die Universaldefinition geht auf einen Konsens unter anderem der ACC und der European Society of Cardiology (ESC) zurück und hatte eine an die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten angepasste Verbesserung der Spezifität, Sensitivität und Präzision der Kriterien zum Ziel. Ein weiteres wesentliches Anliegen war eine Klassifikation der Infarkttypen entsprechend ihrem klinischen Kontext (spontan; infolge Sauerstoffmangel; im Rahmen von Interventionen wie PCI oder Bypass u. Ä.). An mehreren Stellen wird betont, dass die Diagnose eines Myokardinfarktes letztlich eine klinische bleibt, die auf klinischen Symptomen, EKG-Veränderungen und kardialen Biomarkern basiert, und dass zur Bestimmung des Schweregrades und der Prognose eines Myokardinfarktes weitere Informationen notwendig sind, die nicht durch die Kriterien der Universaldefinition adressiert sind. Insofern ist es nicht Ziel der Universaldefinition – wie es auch nicht Ziel der Definition des ACC [48,49] war – die klinische Relevanz nicht tödlicher Myokardinfarkte zu bestimmen. Auch die Universaldefinition erlaubt die Diagnose eines periprozeduralen Myokardinfarktes anhand eines Anstieges der kardialen Biomarker. Die Grenzwerte sind allerdings geringfügig anders definiert (nach PCI mehr als das Dreifache der 99sten Perzentile; nach Bypass mehr als das Fünffache der 99sten Perzentile, wobei hier die Diagnose allein anhand von Biomarkern sogar ausgeschlossen wird); zudem wird den Troponin-Werten gegenüber den CK-MB-Werten als kardiale Biomarker der Vorzug gegeben. In der Universaldefinition wird explizit darauf hingewiesen, dass die Grenzziehung für die kardialen Biomarker arbiträr und weder klinisch noch wissenschaftlich begründet ist [50].

Für die TRITON-Studie ergaben sich auf Basis der Universaldefinition folgende Aussagen: Von den Myokardinfarkten (Erst- oder Rezidivereignisse) waren 49,5 % als periprozedural nach einer PCI und 0,6 % als periprozedural nach einer Bypassoperation einzuordnen. Wie bei den nicht tödlichen Myokardinfarkten, die nach der ursprünglichen Definition der TRITON-Studie diagnostiziert wurden, bleibt auch bei dieser Nachauswertung unklar, wie groß der Anteil der periprozeduralen Myokardinfarkte war, die ausschließlich aufgrund erhöhter kardialer Biomarker diagnostiziert wurden, welchen Schweregrad sie aufwiesen und ob sie für die Patienten von klinischer Relevanz waren.

Mithilfe kardialer Biomarker und präziser Bildgebung ist es möglich, sehr kleine Myokardinfarkte von weniger als 1 g infarziertem Myokardgewebe und damit kleinste Nekrosen zu erfassen, die ohne Messung von Biomarkern nicht als Myokardinfarkte erkannt worden wären [48]. Die klinische Relevanz periprozeduraler Myokardinfarkte, die allein anhand von kardialen Biomarkern diagnostiziert werden, wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert.

Nach den Ergebnissen einer systematischen Übersicht [52] von 15 Beobachtungs- und Registerstudien, in die die Daten von insgesamt 7578 Patienten eingingen, traten erhöhte

Troponinwerte nach einer geplanten PCI wegen stabiler oder instabiler Angina bei 28,7 % der Patienten auf; die Kriterien eines periprozeduralen Myokardinfarktes nach der Universaldefinition wurden in 14,5 % erfüllt. Bei einer mittleren Nachverfolgung über 17,7 Monate war bei Patienten mit erhöhten Troponinwerten das Risiko für Myokardinfarkte (OR 95 %-KI: 3,29 [2,71; 6,31]), für major-kardiovaskuläre Ereignisse (Todesfall, Myokardinfarkt, erneute PCI des Zielgefäßes oder koronare Bypassoperation) (OR 95 %-KI: 1,48 [1,12; 1,96]) sowie für Todesfälle (OR 95 %-KI: 2,19 [1,59; 3,00]) signifikant erhöht. Die Ergebnisse zu major-kardiovaskulären Ereignissen und Myokardinfarkten wiesen allerdings zwischen den Studien eine nicht weiter zu klärende Heterogenität auf. In 4 der Studien wurden Patienten mit Troponinerhöhungen, die nach der Universaldefinition das Kriterium für einen periprozeduralen Myokardinfarkt erfüllten, über im Mittel 26 Monate nachverfolgt. Das Risiko für major-kardiovaskuläre Ereignisse war hier deutlicher erhöht (OR 95 %-KI: 2,25 [1,26; 4,00]). Die Daten ließen jedoch nach Aussage der Autoren keine Aussage darüber zu, ob erhöhte Troponinwerte nach einer PCI lediglich Patienten mit hohem koronarem Risiko definieren oder Schwierigkeiten bei der Intervention selbst charakterisieren. Es wird nicht berichtet, wie häufig die Troponinerhöhungen mit klinischen Symptomen und/oder EKG-Veränderungen einhergingen und wie deren Auftreten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Folge assoziiert war.

In der Übersicht finden einige größere Kohortenstudien keine Berücksichtigung. Kini et al. fanden bei 2873 Patienten nach einer PCI in 38,9 % einen Troponinanstieg im Anschluss an den Eingriff [53]. Auch Anstiege auf mehr als das Fünffache der oberen Norm waren aber nach einem Jahr nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dagegen gingen CK-MB-Anstiege mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher, wenn sie das Fünffache der oberen Norm überschritten (HR 95 %-KI: 6,7 [1,9; 22,9]; $p = 0,002$). Cavallini et al. fanden bei 3494 Patienten nach einer PCI in 44,2 % einen Troponinanstieg, der unabhängig von der Höhe nicht mit der Mortalität nach 2 Jahren assoziiert war [54]. Anstiege der CK-MB traten bei 16,0 % der Patienten auf und gingen mit einer Verdoppelung der Mortalität einher (OR 95 %-KI: 1,9 [1,3; 2,8]; $p < 0,001$); zwischen CK-MB und Mortalität bestand ein linearer Zusammenhang. Nallamothu et al. ermittelten bei 1157 Patienten nach einer elektiven PCI in 29 % erhöhte Troponinwerte [55]. Die Sterblichkeit innerhalb von knapp einem Jahr war nach Adjustierung für verschiedene Risikofaktoren nur bei einem Troponinanstieg über das Achtfache der Norm erhöht (HR 2,4 [1,2; 5,0]; $p = 0,018$), bei den CK-MB-Werten dagegen schon bei einem Anstieg auf das Fünffache der oberen Norm (HR 3,4 [1,3; 8,9]; $p = 0,014$). Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass CK-MB-Anstiege nach einer PCI von größerer prognostischer Bedeutung sind als Troponinerhöhungen. Auch eine ältere Meta-Analyse von Ioannidis et al. erbrachte als Ergebnis, dass CK-MB-Werte oberhalb der Norm nach einer PCI bereits mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind [56].

Einige neuere Studien untersuchten die prognostische Aussagekraft von Troponinanstiegen nach einer PCI, die nach der neuen Universaldefinition die Diagnose eines periprozeduralen Myokardinfarktes erlaubt. Bonello et al. berichteten, dass von 589 konsekutiven Patienten mit

PCI 29 % einen periprozeduralen Myokardinfarkt nach Kriterien der Universaldefinition erlitten [57]. Major-Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung des Zielgefäßes) waren während des Krankenhausaufenthaltes bei diesen Patienten signifikant häufiger als bei Patienten ohne periprozeduralen Myokardinfarkt (7,2 % vs. 0,9 %; $p < 0,001$). Nach einem Jahr fand sich aber kein signifikanter Gruppenunterschied mehr für relevante kardiovaskuläre Ereignisse (22,3 % vs. 19,1 %, $p = 0,39$). Die Autoren schlussfolgerten, dass nach einer PCI periprozedurale Myokardinfarkte, die nach den Kriterien der Universaldefinition diagnostiziert werden, keinen validen Surrogatparameter für die Langzeitprognose der Patienten darstellen. De Labriolle et al. führten eine Nachbeobachtung von 3200 Patienten mit elektiver PCI durch [58]. 23,4 % wiesen nach dem Eingriff eine Troponinerhöhung auf, die zur Diagnose eines periprozeduralen Myokardinfarktes nach der Universaldefinition führte. Todesfälle (3,5 % vs. 2,8 %; $p = 0,30$), Myokardinfarkte (0,4 % vs. 0,2 %; $p = 0,40$) und erneute Revaskularisierungen des Zielgefäßes (7,2 % vs. 7,0 %; $p = 0,80$) waren nach einem Jahr nicht häufiger als bei Patienten, die nach der PCI keinen periprozeduralen Myokardinfarkt erlitten. Mehrgefäßerkrankungen und komplexe Koronarläsionen korrelierten hingegen mit dem Auftreten von prozeduralen Myokardinfarkten.

Dieser Literaturüberblick macht deutlich, dass die prognostische Bedeutung und damit klinische Relevanz von Anstiegen der kardialen Biomarker Troponin und CK-MB nach einer PCI und / oder der darüber definierten periprozeduralen Myokardinfarkte weiterhin unklar sind. Auch in einem aktuellen narrativen Reviewartikel zur Genese und Bedeutung der nach einer PCI auftretenden Myokardinfarkte wird stark in Zweifel gezogen, dass ihr Auftreten einen unabhängigen Prädiktor vor allem für die Langzeitprognose darstellt. Die Autoren stellen die Definition periprozeduraler Myokardinfarkte gemäß Kriterien der Universaldefinition generell infrage und warnen sogar davor, so definierte Myokardinfarkte in klinischen Studien zu perkutanen Koronarinterventionen überhaupt noch als eine Komponente primärer Endpunkte oder als Surrogat für die Langzeitprognose zu verwenden [59]. Diese Einschätzung wird letztlich auch durch die Ergebnisse der TRITON-Studie unterstützt, da die Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte, von denen etwa 50 % nach der Universaldefinition als periprozedural einzustufen waren, um 2,2 % (Studienpopulation) nicht mit einer Reduktion der Gesamt- oder kardiovaskulären Mortalität einherging und auch über keine Reduktion der Inzidenz einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz berichtet wurde.

Zur Klärung der klinischen Relevanz der in der TRITON-Studie diagnostizierten nicht tödlichen Myokardinfarkte hatte das IQWiG von der Firma Lilly eine Auswertung zu solchen Myokardinfarkten angefordert, die nicht ausschließlich durch erhöhte kardiale Biomarker charakterisiert waren, sondern zusätzlich auch mindestens ein weiteres der klassischen WHO-Kriterien für einen Myokardinfarkt erfüllten (infarkttypischer Ischämieschmerz oder hämodynamische Dekompensation; infarkttypische EKG-Veränderungen). Diese Auswertung wurde von der Firma Lilly im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Verfügung gestellt.

In der Zulassungspopulation wurden unter Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS klinisch relevante nicht tödliche Myokardinfarkte bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und bei allen Patienten mit AKS jeweils statistisch signifikant um 46 % reduziert. Die relative Risikoreduktion war damit für die klinisch relevanten Myokardinfarkte numerisch höher als die Reduktion der Myokardinfarkte gemäß Definition in der TRITON-Studie (jeweils 28 %). Die Relation klinisch relevanter Myokardinfarkte zu Myokardinfarkten gemäß Definition in der TRITON-Studie betrug im Gesamtkollektiv 0,21 (Prasugrel + ASS) bzw. 0,29 (Clopidogrel + ASS) und im Kollektiv instabile Angina / NSTEMI 0,21 bzw. 0,28 und war damit in der Clopidogrel-Gruppe jeweils numerisch leicht höher. Die absolute Risikoreduktion unter Prasugrel + ASS war für klinisch relevante Myokardinfarkte sowohl im Gesamtkollektiv (1,2 %) als auch bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (1,1 %) geringer als die absolute Risikoreduktion der Myokardinfarkte gemäß Definition in der TRITON-Studie (2,5 bzw. 2,4 % in den Kollektiven).

Abschnitt 6.6.7 enthält einen Gesamtüberblick über den Einfluss der Datenlieferung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Hinsichtlich der Thematik unterschiedlicher Myokardinfarktdefinitionen konnten den Stellungnahmen weitere Argumente entnommen werden: Es wurde dargelegt, dass die Universaldefinition des Myokardinfarktes nicht mit der Definition der Myokardinfarkte in der TRITON-Studie übereinstimmt. Aus diesem Grund wurde der Satz, der eine solche Übereinstimmung suggerierte, aus obiger Diskussion gestrichen.

Aufgrund der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nun nachgelieferten Daten zu klinisch relevanten Myokardinfarkten konnte auch der nun nicht mehr relevante Abschnitt, welcher die Frage der Diskrepanz zwischen adjudizierten Daten und nicht adjudizierten Daten diskutierte, im Abschlussbericht entfallen.

In den Stellungnahmen wurde außerdem argumentiert, dass es wichtig sei, zwischen CK-MB und Troponin hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft zu differenzieren und dass dies bei der Gesamtschlussfolgerung nicht berücksichtigt worden sei. Außerdem wurde erneut argumentativ auf die Relevanz der TRITON-Myokardinfarktdefinition eingegangen. Auch im Rahmen der Diskussion dieser Punkte in der Erörterung blieb jedoch unklar, welche Schlussfolgerungen des Berichtes aufgrund der vorgebrachten Argumente, insbesondere in Anbetracht der nun verfügbaren Daten zu klinisch relevanten nicht tödlichen Myokardinfarkten, angepasst werden sollten.

Zusammenfassend liefern die im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Auswertungen klinisch relevanter nicht tödlicher Myokardinfarkte eine Grundlage, um einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ohne Einschränkungen abzuleiten. Weiterer Änderungsbedarf ergab sich aus den in den schriftlichen Stellungnahmen oder der Erörterung vorgebrachten Argumenten nicht.

Zeitpunkt der Verabreichung von Clopidogrel + ASS bzw. Prasugrel + ASS

Eine Subgruppenanalyse der CURE-Studie ergab deutliche Anhalte dafür, dass die frühzeitige Gabe von Clopidogrel vor PCI bei Patienten, die wegen instabiler Angina / NSTEMI eine perkutane Intervention erhalten, die Rate vaskulärer Ereignisse bereits im Zeitintervall bis zur Durchführung der PCI signifikant reduziert [60]. In der ACUITY-Studie erlitten invasiv behandelte Patienten mit NSTEMI signifikant häufiger vaskuläre Ereignisse, wenn Clopidogrel nicht schon vor der PCI verabreicht wurde. Dies traf auch für Patienten zu, die einen CABG benötigten, ohne dass Blutungen signifikant zunahmen [61,62].

Verschiedene aktuelle Leitlinien empfehlen deshalb beim akuten Koronarsyndrom mit geplanter PCI die sofortige oder möglichst frühzeitige Gabe von Clopidogrel. Konkret rät die Leitlinie der ESC bei allen Patienten mit NSTEMI, Clopidogrel sofort zu verabreichen, und spricht sich explizit dagegen aus, die Gabe bis nach angiografischer Klärung der Koronaranatomie zu verschieben. Für eine verzögerte Gabe von Clopidogrel, um zunächst die Indikation und/oder Eignung für einen primären CABG zu klären, wird keine Evidenz gesehen, da die Notwendigkeit eines primären CABG als eher selten eingeschätzt wird und dann der Eingriff meist auch für einige Tage verschoben werden kann [11,63]. Die Leitlinie der ACC/AHA, die in Kollaboration mit dem ACEP und der SCAI erarbeitet wurde, empfiehlt bei instabiler Angina / NSTEMI bei konservativer Therapieplanung die sofortige Gabe von Clopidogrel und auch bei primär invasiver Planung die Gabe noch vor der diagnostischen Angiografie [8]. Die SIGN-Leitlinie und die NICE-Leitlinie raten ebenfalls zur sofortigen Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI – unabhängig von der weiteren Therapieplanung [64,65]. Das ACCP empfiehlt bei Patienten mit NSTEMI, die eine PCI erhalten sollen, Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor der PCI zu geben [66].

In TRITON erhielten lediglich ca. 25 % der Patienten Prasugrel bzw. Clopidogrel bereits vor der PCI und ca. 74 % erst während der PCI, d. h. bis eine Stunde nach Verlassen des Katheterlabors. Aufgrund des Studiendesigns der TRITON-Studie (Indikationsstellung zur PCI vor Behandlungsbeginn erforderlich) war aber selbst bei denjenigen Patienten, bei denen die Behandlung mit Clopidogrel vor der PCI begonnen wurde, der Behandlungsbeginn nicht optimal, denn bei diesen wäre ein noch früherer Zeitpunkt (direkt nach Diagnosestellung) sinnvoll gewesen. Damit erfolgte die Verabreichung von Clopidogrel nicht konform mit aktuellen Leitlinien zur Therapie von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

Die hier dargestellten Kritikpunkte bezüglich der späten Gabe von Clopidogrel im Rahmen der TRITON-Studie wurden im Rahmen der Stellungnahmen und der Erörterung diskutiert. Es wurden folgende Punkte vonseiten der Stellungnehmenden angeführt:

- Die TRITON-Studie wurde für die Indikation AKS-PCI geplant, entsprechend musste vor der Randomisierung sichergestellt sein, dass die Koronaranatomie aller Patienten mit

instabiler Angina / NSTEMI und aller STEMI-Patienten für die Durchführung einer PCI geeignet war.

- Die TRITON-Studie wurde gemäß den damaligen Empfehlungen des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) sowie der zu diesem Zeitpunkt gültigen AKS-PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) konzipiert und initiiert.
- Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) bestätigte in seiner Bewertung, dass es unwahrscheinlich sei, dass der Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis Bedeutung für die gezeigte Wirksamkeit von Prasugrel in der TRITON-Studie hatte.
- Die Empfehlungen von Leitlinien für eine Vorbehandlung mit Clopidogrel bei der PCI basierten nicht auf RCT, sondern auf Post-hoc-Analysen und Beobachtungsstudien. Die aktuellen Leitlinien des ESC / der EACTS präferierten daher die frühe Gabe von Clopidogrel nur dann, wenn die neuen ADP-Rezeptorblocker kontraindiziert bzw. nicht verfügbar seien.
- Die Landmarkanalysen der TRITON-Studie seien ein Beleg dafür, dass die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel unabhängig vom Zeitpunkt der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis sei.

Wie bereits oben aufgeführt, sollte bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI nach einer Diagnose möglichst schnell die Gabe von Clopidogrel + ASS erfolgen, unabhängig davon, ob der Koronarstatus bekannt ist und auch unabhängig davon, ob eine PCI durchgeführt werden kann oder nicht. Die Notwendigkeit, den Koronarstatus zu kennen, und die positive Entscheidung für eine PCI sind eine Besonderheit der Zulassung von Prasugrel und rechtfertigen nicht die verzögerte Gabe der Aufsättigungsdosis Clopidogrel. Diese Kritik war z. B. auch für das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ausschlaggebend dafür, die Behandlung von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI mit Prasugrel nicht zu empfehlen [67]. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der TRITON-Studie auf die reale klinische Situation in England und Wales wurde von den medizinischen Beratern des NICE nicht gesehen (siehe auch 6.6.1). Zur Frage des Zeitpunktes der Aufsättigungsdosis finden sich in den Empfehlungen des CPMP, die während der Planungsphase der TRITON-Studie gültig waren, keine Informationen [68]. Die PCI-Leitlinie von Silber et al. (2005) [42] führt dazu an: „Auf Basis der sehr frühen positiven Effekte von Clopidogrel empfehlen wir, mit dem Beginn der Clopidogrelbehandlung so schnell wie möglich zu beginnen, sofern dies klinisch gerechtfertigt ist.“ Entsprechend dieser Empfehlung ist die verspätete Gabe von Clopidogrel in der TRITON-Studie nicht nachzuvollziehen. Es ist zwar richtig, dass nach der aktuellen Leitlinie der ESC / EACTS von Wijns et al. [63] die Behandlung mit Prasugrel bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bevorzugt durchgeführt werden soll, dies ist aber anhand der vorliegenden Daten nicht erklärbar und steht auch im Widerspruch zu anderen Leitlinien [14,69]. Die Empfehlung ist insofern auch kritisch zu sehen, als Prasugrel laut

Zulassung bei Patienten mit NSTEMI erst nach Feststellung des Koronarstatus verabreicht werden kann bzw. wenn festgestellt wurde, dass eine PCI durchgeführt werden kann [25]. Die empfohlene schnelle Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, wie sie für Clopidogrel + ASS gegeben ist, kann daher gegebenenfalls mit Prasugrel gar nicht erfolgen.

Der Hinweis des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA, dass es unwahrscheinlich sei, dass die verspätete Gabe von Clopidogrel einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Prasugrel in der TRITON-Studie habe, ist insofern von dieser Nutzenbewertung abzugrenzen, als es bei dieser Aussage um die „overall efficacy“ ging. Somit mag diese Einschätzung auf die generelle Wirksamkeit von Prasugrel zutreffen, bei der Frage nach dem Zusatznutzen ist aber der adäquate Einsatz der Vergleichsbehandlung von besonderer Bedeutung, da es um die Quantifizierbarkeit des Unterschieds zur Vergleichssubstanz geht und nicht nur um die Wirksamkeit an sich. Die angeführten Landmarkanalysen der TRITON-Studie [70] sind – neben der Tatsache, dass diese Analysen nicht auf einem randomisierten Vergleich basieren [70] – für die Beantwortung der Frage, ob die verspätete Gabe von Clopidogrel einen Einfluss auf die größere Wirksamkeit von Prasugrel hat, nicht geeignet. In diesen Analysen wird nur gezeigt, dass sowohl innerhalb der ersten 3 Tage nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation als auch im Zeitraum nach 3 Tagen bis Studienende Patienten mit AKS und PCI von der Therapie mit Prasugrel, auf der Basis einer verspäteten Gabe von Clopidogrel, profitieren. Eine ausführliche Diskussion zu den zitierten Leitlinien findet sich in Abschnitt 6.6.1.

Ein weiteres Argument der Stellungnehmenden in diesem Zusammenhang war, dass die aktuellen Leitlinien bei STEMI-Patienten eine primäre PCI so früh wie möglich und spätestens innerhalb der ersten 2 h empfehlen. Entsprechend habe die Behandlung mit Prasugrel + ASS durch den schnellen Wirkeintritt einen klaren Vorteil und die Diskussion über den Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei Patienten mit STEMI erscheine obsolet.

Diese Stellungnahme greift einen wichtigen Aspekt heraus, der aber im Rahmen der TRITON-Studie gerade nicht berücksichtigt wurde – die schnelle Behandlung der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom nach einem Myokardinfarkt. Wie in einer Publikation von Silber et al. (2010) [71] beschrieben, findet der medizinische Erstkontakt nach Symptombeginn in Deutschland bei einem STEMI im Mittel nach 90 Minuten statt und die mittlere Zeitdifferenz zwischen medizinischem Erstkontakt und Balloninflation beträgt 120 Minuten. In der TRITON-Studie wurde die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI verzögert, bis eine Koronarangiografie durchgeführt wurde, und auch STEMI-Patienten, die sofort hätten behandelt werden können, erhielten die Medikation größtenteils (in 75 % der Fälle) erst während oder nach der PCI. Entsprechend lang waren die Zeiträume, die vom Symptombeginn bis zur Verabreichung der Aufsättigungsdosis in der TRITON-Studie vergingen. Im Review der FDA [33] finden sich dazu die folgenden Angaben:

Tabelle 41: Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis in der TRITON-Studie – Studienpopulation –

TRITON-Studie	Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis	
	Median (h)	Interquartilsabstand (h)
AKS-Typ		
Instabile Angina / NSTEMI	29,7	17,4 – 49,8
STEMI	7,0	3,7 – 28,5
AKS: akutes Koronarsyndrom; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt		

Der Zeitraum bis zur Gabe der Aufsättigungsdosis nach Symptombeginn war in der TRITON-Studie damit im Vergleich zu anderen Studien, in denen Clopidogrel im Rahmen einer PCI verabreicht wurde, deutlich länger. In einer Publikation von Serebruany [72] fanden sich dazu folgende Informationen:

Tabelle 42: Wahl des Zeitpunktes der Aufsättigungsdosis in Clopidogrel-Studien mit einer PCI

Studie	Publikations-jahr	Population	Dosierung	Zeit vom Symptombeginn (h)
CURE-PCI	2001	IA / NSTEMI-PCI	Umgehend	14,1 (Mittelwert)
CREDO	2002	elektive PCI	Umgehend	nicht anwendbar
CLARITY-PCI	2005	STEMI-Lyse-PCI	Umgehend	2,9 (Median)
IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt.				

Anhand dieser Informationen wird deutlich, dass die Verabreichung von Clopidogrel und die Behandlung der Patienten in der TRITON-Studie nicht ohne Weiteres auf die klinische Realität auch in Deutschland anwendbar sind, da die Behandlung der Patienten verzögert war. Ob, wie in der Stellungnahme dargestellt, Prasugrel einen tatsächlichen Vorteil gegenüber Clopidogrel bei sachgerechter Anwendung aufweist, bleibt somit unklar und könnte nur im Rahmen einer entsprechend durchgeführten Studie gezeigt werden.

In einer Stellungnahme wird weiterhin dargestellt, dass pharmakokinetische Unterschiede bei den Wirkstoffen (hier der schnellere Wirkeintritt von Prasugrel gegenüber Clopidogrel) generell einen Vorteil für die Prüf- oder Vergleichssubstanz begründen könnten. Ein optimierter Einsatz von Clopidogrel, wie oben gefordert, nivelliert den Vorteil von Prasugrel artifiziell, was weder der Anwendung noch der klinischen Realität entspreche.

Wie im vorigen Abschnitt aufgezeigt, ist die klinische Realität in der TRITON-Studie nicht adäquat berücksichtigt worden. Im Nachhinein scheint auch die FDA das Studiendesign der TRITON-Studie kritisch zu bewerten [72]. Demnach wäre eine sofortige Behandlung oder ein

faktorielles Studiendesign mit dem Vergleich einer sofortigen gegenüber einer verzögerten Behandlung adäquat gewesen.

Aus den oben genannten Gründen erscheint das Argument der Stellungnehmenden als nicht zutreffend, dass die laut Methodenpapier 3.0 des IQWiG an eine pivotale Studie zu stellenden Erwartungen bei TRITON erfüllt seien und statt eines Hinweises ein Beleg für die relevanten Endpunkte abzuleiten sei. Dies gilt im Übrigen für positive wie negative Effekte von Prasugrel gleichermaßen, denn es ist beispielsweise für den Endpunkt Blutungen nicht auszuschließen, dass durch den verzögerten Behandlungsbeginn die Blutungsrate in der Clopidogrel-Gruppe geringer war, als dies bei einem sofortigen Behandlungsbeginn nach Diagnosestellung der Fall wäre. Ob dies im gleichen Ausmaß wie für Myokardinfarkte der Fall wäre, bleibt jedoch letztlich unklar. Denn während der Großteil der Myokardinfarkte in der Frühphase nach dem Indexereignis auftritt, treten Blutungen (und auch Schlaganfälle) eher kontinuierlich ohne Plateaubildung auf.

Zusammenfassend ergab sich auf Basis der Stellungnahmen keine Änderung für den Abschlussbericht. Aufseiten des IQWiG bestehen weiterhin begründete Zweifel daran, dass der Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie adäquat war. Die von den Stellungnehmenden aufgeführten Argumente und auch die Diskussionen in der Erörterung konnten nicht aufzeigen, dass das Studiendesign der TRITON-Studie geeignet war, um einen Zusatznutzen von Prasugrel gegenüber Clopidogrel zu belegen. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse der TRITON-Studie zu beachten. Die erneute Diskussion des Themas wurde jedoch zum Anlass genommen, die Bedenken hinsichtlich des Studiendesigns innerhalb des Berichtes zu konkretisieren und auch bei den jeweiligen Ergebniszusammenfassungen zu verorten (siehe Abschnitte 5.3.4.1, 5.3.4.2, 5.3.4.3, 5.3.7.1 und 5.3.7.2).

Blutungsereignisse

Für die Behandlung mit Prasugrel + ASS ergab sich gegenüber der Behandlung mit Clopidogrel + ASS eine statistisch signifikant höhere Rate signifikanter Blutungen, hämorrhagischer UE und hämorrhagischer SUE. Dabei umfassten hämorrhagische SUE gemäß Studiendefinition sowohl solche Blutungen, die die klassischen Kriterien eines SUE erfüllten, als auch solche, die die Kriterien für TIMI-Major- oder TIMI-Minor-Blutungen erfüllten, also zumindest behandlungsbedürftig waren (Tabelle 26). Für lebensbedrohliche TIMI-Blutungen und intrakranielle Blutungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI. Dies galt auch für tödliche Blutungen, wobei in beiden Gruppen nur sehr wenige Ereignisse auftraten.

In den vorliegenden Auswertungen zu Blutungen wurden diese unabhängig davon erfasst, ob sie im Rahmen einer koronaren Bypassoperation auftraten oder nicht. Patienten, für die primär eine koronare Bypassoperation vorgesehen ist, sind zwar nicht zur Zulassungspopulation zu zählen; bei der primären Entscheidung für eine PCI kann jedoch

nicht ausgeschlossen werden, dass eine koronare Bypassoperation im Studienverlauf doch noch durchgeführt werden muss, obwohl die Patienten vorab mit Prasugrel + ASS oder Clopidogrel + ASS behandelt wurden. Insofern müssen Blutungsereignisse, die im Rahmen einer koronaren Bypassoperation auftreten, bei der vergleichenden Schadensbewertung von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS mit berücksichtigt werden, auch wenn bei den Patienten gemäß Zulassung von Prasugrel primär eine PCI intendiert war.

Die Nichtberücksichtigung von Blutungen, die im Rahmen koronarer Bypassoperationen auftraten, wäre auch deshalb nicht nachvollziehbar, weil die verzögerte Gabe der Studienmedikation nach Randomisierung in der TRITON-Studie auch damit begründet wurde, dass zunächst die Koronaranatomie dargestellt werden sollte, um möglichst keine Patienten mit Indikation für eine koronare Bypassoperation einzuschließen. Hinsichtlich der Notwendigkeit sekundärer koronarer Bypassoperationen stellen die Patienten der TRITON-Studie somit bereits ein selektives Kollektiv dar.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse wurde für schwerwiegende Blutungsereignisse ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation festgestellt.

Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass die zugrunde liegende zusammenfassende Blutungsauswertung erst als Nachlieferung zur Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht eintraf, wie im Folgenden erläutert.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Erörterung wurde hierzu zunächst noch angeführt, dass eine Gesamtauswertung der Blutungen bei Patienten mit und ohne koronare Bypassoperation keinen Sinn mache und nur eine separate Auswertung angemessen sei. Es wurde darauf verwiesen, dass Patienten mit einer koronaren Bypassoperation unter Prasugrel nicht zur Zulassungspopulation gehörten. Zwar wurde eingeräumt, dass diese Patienten eine erhöhte Blutungsinzidenz aufwiesen, dies sei aber nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden gewesen [73].

Wie bereits oben erwähnt und im Rahmen der mündlichen Erörterung dargelegt, ist dem Argument, dass die betreffenden Patienten nicht der Zulassungspopulation entsprächen, nicht zu folgen. Lediglich ein sehr kleiner Teil der Patienten in der Zulassungspopulation bekam *primär* eine koronare Bypassoperation (Prasugrel + ASS: 10 [0,25 %] und Clopidogrel + ASS: 9 [0,23 %]) und wäre damit eigentlich nicht der Zulassungspopulation zuzuordnen. Gerade diese Patienten wurden auf Wunsch des Herstellers *nicht* aus der Analyse zur Zulassungspopulation ausgeschlossen (siehe 5.1.3). Es bleibt zudem unklar, warum der Nutzen anhand von Wirksamkeitsparametern wie nicht tödlichen Myokardinfarkten in einer gemeinsamen Auswertung von Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation erhoben werden kann, für Blutungsereignisse aber eine getrennte Auswertung notwendig ist. Dieses kontraintuitive Vorgehen kann auch mithilfe potenziell nicht bestehender Mortalitätsunterschiede nicht ausgeräumt werden.

Nach der erneuten Bitte an die Firma Lilly, während und nach der Erörterung, die entsprechenden Auswertungen zur Verfügung zu stellen, wurden diese zugesendet und flossen in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

Zusammenfassend ergaben sich aus der o. g. Argumentation der Stellungnahmen keine Änderungen für den Abschlussbericht. Die erfolgte Datenlieferung wurde jedoch in den Bericht integriert (Details hierzu in Abschnitt 6.6.7). Hierdurch wurden die im Vorbericht durchgeführten Sensitivitätsanalysen zur Annäherung an eine zusammenfassende Auswertung obsolet, ebenso der zugehörige Diskussionsabschnitt.

Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die TRITON-Studie zeigte in der Studienpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied für Neoplasien als SUE zuungunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Die statistische Signifikanz wurde in der Zulassungspopulation nicht erreicht, der Effekt lag allerdings in ähnlicher Größenordnung. In einem Interaktionstest zeigte sich kein Hinweis darauf, dass sich der Effekt für Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt wurden, von dem für Patienten, die außerhalb der Zulassung behandelt wurden, unterscheidet. Insgesamt ergab sich aus den Daten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Prasugrel. Dieser Hinweis ist jedoch eingeschränkt, näheres hierzu ist Abschnitt 5.3.7.2 zu entnehmen.

Das potenzielle Krebsrisiko von Prasugrel wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft diskutiert. Neben den vorliegenden Daten aus der TRITON-Studie haben auch tierexperimentelle Studien aus den Zulassungsunterlagen auf eine mögliche Gefährdung hingewiesen. Zwar zeigte sich in einer Studie bei Ratten kein entsprechender Befund, in einer Maus-Studie aber eine statistisch signifikante Zunahme von Leberzelladenomen und Leberzellkarzinomen unter einer Hochdosisbehandlung mit Prasugrel von 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren sowie bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag und 300 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe [33]. Im Rahmen der Zulassung von Prasugrel in den USA wurde durch die FDA gefordert, dass im Rahmen der laufenden TRILOGY-ACS-Studie die zu Studienbeginn bekannten Krebsfälle registriert und die Krebsereignisraten im Verlauf der Studie erfasst werden. Anhand der Daten soll das Risiko von Prasugrel, Krebs auszulösen bzw. zu fördern, weiter ausgewertet werden.

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde hierzu angemerkt, dass die FDA und die EMA aus den vorliegenden präklinischen und klinischen Daten weder eine Kanzerogenität noch eine Tumorstimulation durch Prasugrel schlussfolgerten und dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten unter einer Behandlung mit Prasugrel diagnostiziert worden seien, weil in dieser Gruppe vermehrt Untersuchungen aufgrund von gastrointestinalen Blutungsereignissen durchgeführt worden seien.

Das IQWiG trägt mit der Formulierung eines Anhaltspunktes auf einen größeren Schaden hinsichtlich des betreffenden Endpunktes dem Umstand Rechnung, dass anhand der vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden kann, ob eine Behandlung mit Prasugrel + ASS zu einer erhöhten Rate von Neoplasien führt. Damit steht das IQWiG nicht im Widerspruch zur EMA oder FDA. Im Ergebnisteil wird explizit darauf verwiesen, dass, wie in den Stellungnahmen beschrieben, die erhöhte Rate von Neoplasien alleine durch den erhöhten diagnostischen Aufwand bzgl. gastrointestinaler Blutungen verursacht sein könnte. Allerdings gibt es hierzu auch Auswertungen der FDA, die einen Detektion-Bias infrage stellen [34]. Wurden Neoplasien im Gastrointestinal-, Urogenital- und Pulmonarsystem, die mit Blutungen verbunden waren, nicht bei der Auswertung berücksichtigt, zeigte sich ein relatives Risiko von 1,4 für Neoplasien unter Behandlung mit Prasugrel + ASS. Dies entsprach dem relativen Risiko welches auch bei Patienten mit Blutungsereignissen gezeigt wurde. Allerdings war die Detektion von Neoplasien im Gastrointestinalsystem in Verbindung mit Blutungen dabei numerisch häufiger als ohne Blutungsereignisse. Um ausreichende Informationen zu erhalten, empfiehlt die Abteilung für Drug Oncology Products, Office of Oncology Drug Products (OND), der FDA, diese Frage in geeigneten RCT zu untersuchen, da laut Empfehlung der Abteilung für Epidemiologie (OSE) Registerdaten höchstwahrscheinlich nicht ausreichen, um die Frage nach der Verursachung von Krebs zu beantworten [34]. Entsprechende Informationen sind von der TRILOGY-ACS-Studie zu erwarten, die geplante 10 300 Patienten mit AKS medikamentös behandelt (Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS) und die im April 2012 beendet sein soll [74].

Zusammenfassend ergaben sich aus den Stellungnahmen keine neuen wesentlichen Argumente, die zu einer Änderung der Nutzenbewertung für Neoplasien als SUE führten.

6.2.2 Kurzzeitanwendung

Die Auswertung der 30-Tages-Daten aus der JUMBO- und TRITON-Studie ergab für die Gesamtmortalität im Rahmen einer Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS und Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte zeigten die Ergebnisse innerhalb von 30 Tagen in der TRITON-Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter Prasugrel + ASS. Weiterhin fand sich eine statistisch signifikant höhere Rate signifikanter Blutungen zuungunsten von Prasugrel + ASS.

Für die beiden zuletzt genannten Endpunkte wurden nur die TRITON-Daten herangezogen, da hier auch aussagekräftigere Auswertungen (klinisch relevante nicht tödliche Myokardinfarkte und CABG- / non-CABG-Blutungen) als in der JUMBO-Studie zur Verfügung standen.

Vergleich Kurz- und Langzeitbehandlung

Die vorliegenden Daten aus der Kurz- und Langzeitbehandlung mit Prasugrel + ASS zeigten insgesamt keinen wesentlichen qualitativen Unterschied hinsichtlich der Bewertung der patientenrelevanten Zielgrößen für Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI. Die Gesamtmortalität war weder in der Kurz- noch in der Langzeitbehandlung zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich.

Für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigten die 30-Tages-Daten aus der TRITON-Studie eine statistisch signifikante Reduktion unter einer Behandlung mit Prasugrel + ASS unabhängig von der gewählten Myokardinfarktdefinition. Eine entsprechende Auswertung über 12 Monate zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion von nicht tödlichen Myokardinfarkten unter Prasugrel + ASS, woraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel abgeleitet wurde.

Für Blutungsereignisse zeigte sich nach 30 Tagen eine statistisch signifikant höhere Rate signifikanter Blutungen unter Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Dieses Ergebnis wurde auch in der Langzeitbehandlung mit dem Hinweis auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende Blutungsereignisse unter einer Behandlung mit Prasugrel + ASS bestätigt.

Da zwischen den Kurz- und Langzeitdaten kein wesentlicher qualitativer Unterschied bestand, wurden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der maximal zulässigen Behandlungsdauer von 12 Monaten als Basis für die Vergabe eines Zusatznutzens oder größeren / geringeren Schadens herangezogen.

6.3 Nutzen-Schaden-Bilanz

Die Nutzen-Schaden-Bilanz von Prasugrel + ASS scheint im hohen Maße davon abhängig zu sein, welche Definition für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt verwendet wird und wie relevante Blutungskomplikationen definiert und erfasst werden.

In diesem Zusammenhang stellen auch die publizierten Ergebnisse [45] des post hoc ausgewerteten Nettonutzens aus Gesamtmortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten, nicht tödlichen Schlaganfällen oder nicht tödlichen TIMI-Major-Blutungen (non CABG) keine valide Basis für eine Nutzen-Schaden-Bilanz dar.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen wurde von den Stellungnehmenden festgestellt, dass bei einer absoluten Risikozunahme von 1,43 % (bezogen auf schwerwiegende unerwünschte Blutungen = Rate hämorrhagischer SUE im vorliegenden Bericht) über 12 Monate und einer absoluten Risikoabnahme von 2,45 % (bezogen auf nicht tödliche Myokardinfarkte inkl. kardialer Biomarker) sich ein effektiver Nutzen von 1,02 % ergebe, der auf der Vermeidung patientenrelevanter Myokardinfarkte durch eine Behandlung mit Prasugrel + ASS beruhe.

Diese Bilanz stellt nur eine Möglichkeit der Auswertung dar. Es bleibt z. B. unklar, warum auf der Nutzenseite einerseits Myokardinfarkte berücksichtigt werden, die sich nur anhand von Veränderungen im Enzymspiegel manifestieren und für den Patienten keine Konsequenz haben, andererseits aber auf der Schadenseite nur hämorrhagische SUE einfließen. Alternativ könnten hier auch hämorrhagische UE mit in die Auswertung einfließen oder für den Nutzenparameter nur die nicht tödlichen Myokardinfarkte mit sicherer klinischer Relevanz berücksichtigt werden. Im letzteren Fall ergäbe sich ein effektiver Schaden von 0,3 % aufgrund der hohen Rate hämorrhagischer SUE unter Prasugrel + ASS. Zumindest müsste der von den Stellungnehmenden vorgebrachten Betrachtung einer Nutzen-Schaden-Bilanz eine detaillierte Begründung zur herangezogenen Datenbasis vorangestellt werden. Diese fehlt jedoch in den Stellungnahmen. Zusammenfassend ergaben sich aus der Stellungnahme keine Änderungen für den Abschlussbericht.

6.4 Ergebnisse der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI

Clopidogrel ist für Patienten mit STEMI, die primär interventionell mit einer PCI (mit oder ohne Stentimplantation) behandelt werden, nicht zugelassen. Die Ergebnisse für die Untergruppe der Patienten mit einem STEMI in der TRITON-Studie sind deshalb für den Nachweis eines Zusatznutzens von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in dieser Indikation nicht relevant. Im Rahmen der Berichtserstellung wurden aber die Daten der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI ergänzend dargestellt, und zwar in ähnlicher Weise wie für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI, wengleich auf Subgruppenanalysen verzichtet wurde. Diese Ergebnisse sind im Detail im Anhang E dargestellt.

Es fanden sich keine Anzeichen dafür, dass sich bei Patienten mit STEMI, die unter 75 Jahre alt waren, mindestens 60 kg wogen und keine TIA und keinen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen (und somit die Zulassungsbedingungen im Rahmen der TRITON-Studie für Prasugrel erfüllten), die Gesamtmortalität (HR 95 %-KI: 0,69 [0,41; 1,16]; $p = 0,154$) und die kardiovaskuläre Mortalität (HR 95 %-KI: 0,75 [0,42; 1,34]; $p = 0,324$) nach einer Behandlung mit Prasugrel + ASS oder Clopidogrel + ASS über 360 Tage voneinander unterscheiden. Anders als bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation war der Effektschätzer allerdings zugunsten von Prasugrel + ASS gerichtet.

Bei den beschriebenen STEMI-Patienten der TRITON-Studie traten unter Prasugrel + ASS signifikant weniger klinisch auffällige nicht tödliche Myokardinfarkte auf als unter Clopidogrel + ASS (HR 95 %-KI: 0,52 [0,30; 0,90]; $p = 0,017$). Relativ (46 %) und absolut (1,2 %) war die Reduktion der Ereignisrate nahezu identisch mit der, die auch bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation zu finden war. Auch für die anderen ausgewerteten Myokardinfarktdefinitionen zeigten sich ähnliche Ergebnisse: mit Enzymwerten (HR 95 %-KI: 0,70 [0,53; 0,92]; $p = 0,009$) und für die ärztliche Diagnose (HR 95 %-KI: 0,58 [0,35; 0,96]; $p = 0,031$).

Nicht tödliche Schlaganfälle waren – anders als bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation – unter Prasugrel + ASS bei den oben beschriebenen STEMI-Patienten der TRITON-Studie nicht seltener als unter Clopidogrel + ASS (HR 95 %-KI: 1,05 [0,48; 2,30]; $p = 0,902$). Das Ergebnis für dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße in der oben genannten Gruppe der STEMI-Patienten entsprach numerisch weitgehend dem für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie; die Reduktion unter Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS war allerdings statistisch nicht signifikant (HR 95 %-KI: 0,62 [0,38; 1,01]; $p = 0,051$).

Der primäre kombinierte Endpunkt der TRITON-Studie kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (klinisch auffällig) oder nicht tödlicher Schlaganfall trat bei STEMI-Patienten unter Prasugrel + ASS zwar numerisch seltener auf als unter Clopidogrel + ASS, dieser Unterschied war aber im Gegensatz zu Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI nicht statistisch signifikant (HR 95 %-KI: 0,70 [0,49; 1,01]; $p = 0,052$).

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei den genannten STEMI-Patienten innerhalb der TRITON-Studie hämorrhagische unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende hämorrhagische unerwünschte Ereignisse nach 360 Tagen unter Prasugrel + ASS jeweils signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel + ASS (OR 1,50; $p < 0,001$ bzw. OR 1,52; $p = 0,035$). Die Ergebnisse entsprachen weitgehend denen für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie. Im Gegensatz dazu war die Rate signifikanter Blutungen zwar numerisch höher unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS, erreichte aber keine statistische Signifikanz (HR 95 %-KI: 1,16 [0,78; 1,72]; $p = 0,460$). Die Raten lebensbedrohlicher Blutungen waren analog zu NSTEMI-Patienten unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel erhöht, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für tödliche und intrakranielle Blutungen zeigte sich bei nur sehr wenigen Ereignissen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für Neoplasien als SUE zeigte sich analog zu den Ergebnissen bei instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation ein numerisch auffälliger Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS (OR nach 12 Monaten: 1,17 [0,59; 2,33]; $p = 0,654$; OR zu Studienende: 1,41 [0,77; 2,59]; $p = 0,260$).

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS oder einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS. Auch diese Ergebnisse entsprachen denen für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie.

Neben der Ausnahme nicht tödlicher Schlaganfälle sowie den zwar numerisch vergleichbaren, aber hinsichtlich der fehlenden Signifikanz unterschiedlichen Resultaten für den primären kombinierten Endpunkt (mit klinisch auffälligen nicht tödlichen Myokardinfarkten), dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße und signifikante

Blutungen entsprachen somit die Ergebnisse für die wesentlichen Endpunkte bei STEMI-Patienten denen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation.

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung wurde von den Stellungnehmenden angemerkt, dass die 30-Tage-Analysen der TRITON-Studie zu Patienten mit STEMI nicht präspezifiziert waren und die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssten. Es wurde auch darauf verwiesen, dass der Nutzen von Prasugrel auch über den weiteren Studienverlauf erhalten bleibe und dass es keine Daten gebe, die belegten, dass nach einer Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel 30 Tage nach einer PCI die bis dahin beobachtete Wirksamkeit anhalte.

Wie in Abschnitt 5.3.8 beschrieben – und dies gilt analog auch für die Auswertung der STEMI-Daten in Tabelle 64 –, lässt sich aus den Ergebnissen insgesamt kein Anhaltspunkt für eine optimale / minimal notwendige Zeitdauer für eine Behandlung mit Prasugrel + ASS beim STEMI ableiten.

Des Weiteren wurde von den Stellungnehmenden gefordert, die Ergebnisse zum STEMI und die Ergebnisse der Gesamtpopulation (NSTEMI + STEMI) für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

An dieser Stelle sei noch einmal darauf verwiesen, dass die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassung erfolgt. Der Zulassungsstatus wurde in der TRITON-Studie nur für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI erfüllt; diese Daten flossen entsprechend in die Nutzenbewertung ein. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (NSTEMI + STEMI) und der STEMI-Patienten werden ergänzend dargestellt und gewürdigt. Über die aufgrund der nachgelieferten Daten getriggerte Änderung der obigen Textpassagen hinaus ergaben sich aus den Stellungnahmen keine Änderungen für den Abschlussbericht. Zu den nachgelieferten Daten siehe Abschnitt 6.6.7.

6.5 Studien, die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen waren

Wie bereits in Abschnitt 5.1.2.1 beschrieben, wurde im Rahmen der Recherche während der Erstellung des Abschlussberichtes eine weitere potenziell relevante Studie identifiziert, welche sich jedoch noch in der Durchführung befindet. Die Studie JapicCTI-101339 untersucht bei geplant 1200 Patienten mit AKS, die für eine PCI vorgesehen und mit Prasugrel bzw. Clopidogrel über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten behandelt werden, das Auftreten von MACE (major adverse cardiac events) als primären Endpunkt. Sofern alle Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung erfüllt sind, eine getrennte Auswertung von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. STEMI durchgeführt wird und ein adäquates Studiendesign vorliegt, kann das Ergebnis dieser Studie das Fazit des vorliegenden Berichtes ggf. ergänzen, jedoch vermutlich nicht wesentlich beeinflussen. Mit den Ergebnissen der Studie JapicCTI-101339 ist frühestens ab Juni 2013 zu rechnen (Anhang D).

6.6 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Die Stellungnahmen der Firmen Lilly Deutschland GmbH und Daiichi Sankyo unterschieden sich dabei inhaltlich nicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren.

Verschiedene Stellungnahmen verwiesen auf Argumente, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan A09-02) [75]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. den vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Fehlende Studien für die Behandlung mit Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI (Abschnitt 6.1.1)
- Relevanz der TRITON-Studie für die Nutzenbewertung (Abschnitt 6.1.2)
- Langzeitanwendung: Anwendung von Prasugrel in der TRITON-Studie (nicht tödliche Myokardinfarkte, Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis, Blutungsereignisse, Neoplasien als SUE; Abschnitt 6.2.1)
- Nutzen-Schaden-Bilanz (Abschnitt 6.3)
- Ergebnisse der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI (Abschnitt 6.4)

Die Stellungnahmen ergaben weitere, separate Themenkomplexe, welche in den nachfolgenden Abschnitten (6.6.1 bis 6.6.10) gewürdigt werden.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.6.1 Rolle der Leitlinien und HTA für die Nutzenbewertung

Die Stellungnahmen zum Vorbericht verwiesen auf die Bedeutung von Leitlinien und Informationen zur Zulassung eines Arzneimittels als Grundlage für die Therapie von Patienten in der ärztlichen Praxis. Für die Therapie des STEMI wurde dabei auf eine

Publikation von Thomas und Giugliano aus dem Jahre 2009 verwiesen [76], die einen Vergleich der ACC / AHA- und ESC-Leitlinien durchführten und schlussfolgerten, dass diese evidenzbasierten Leitlinien umfangreiche und verbindliche Empfehlungen für die Behandlung eines STEMI lieferten. Hervorgehoben wurde von den Stellungnehmenden außerdem die ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2008 für STEMI [15], die zwar keine Empfehlung für Prasugrel (zu diesem Zeitpunkt noch nicht zugelassen), aber für Clopidogrel enthalte. In dieser Leitlinie werde die Behandlung mit Clopidogrel im Rahmen einer primären PCI oder bei einer Fibrinolysetherapie empfohlen. Für die Anwendung von Prasugrel bei instabiler Angina / NSTEMI und STEMI wurde auf 3 aktuelle amerikanische und europäische Leitlinien [14,63,69] verwiesen.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem deutschen Zulassungsstatus für Prasugrel / Clopidogrel und führt die Bewertung auf dem höchsten Evidenzniveau, d. h. anhand der aktuellen RCT-Studienlage, durch. Diese Fokussierung begründet sich in den Ansprüchen der Bewertung an die Ergebnissicherheit einerseits und in der Abbildung des deutschen Regulierungsrahmens andererseits. Gleichzeitig bedingt diese Fokussierung aber auch etwaige Unterschiede zu Leitlinien, die beispielsweise den Zulassungsstatus nicht berücksichtigen und Evidenz geringerer Ergebnissicherheit anwenden.

Da die Behandlung mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit einer PCI mit Stenteinlage im Rahmen eines STEMI nicht zugelassen ist, erfolgte im vorliegenden Abschlussbericht auch keine Bewertung der TRITON-Studie im Bereich STEMI, da die vorliegenden Daten eine außerhalb der Zulassung von Clopidogrel + ASS stattfindende Behandlung darstellen. Dies ist ein grundsätzlicher Unterschied zu der oben angeführten Leitlinie der ESC aus dem Jahre 2008 [15]. Wie in der entsprechenden Leitlinie ersichtlich ist, basiert die Empfehlung einer Aufsättigungsdosis Clopidogrel bei Patienten mit STEMI im Rahmen einer PCI nicht auf einem direkten RCT-Vergleich, sondern wird aus den Ergebnissen der CURE-, CREDO- und CLARITY-Studie abgeleitet. In diesen Studien wurden Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI behandelt (CURE-Studie) bzw. war die Patientenpopulation heterogen und AKS oder STEMI war kein definiertes Einschlusskriterium (CREDO-Studie). Die CLARITY-Studie wiederum untersuchte Patienten, für die zwar ein STEMI diagnostiziert wurde, bei denen aber eine Fibrinolysetherapie durchgeführt wurde. Eine Behandlung mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit einer PCI mit Stenteinlage im Rahmen eines STEMI auf Basis dieser Evidenz mag zwar in den Leitlinien empfohlen werden, basiert aber nicht auf entsprechenden Studien, ist daher auch nicht zugelassen und für den vorliegenden Bericht nicht heranzuziehen.

Hinsichtlich des Gebrauchs von Clopidogrel und Prasugrel bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI oder STEMI und einer PCI mit Stenteinlage finden sich in den 3 zitierten Leitlinien folgende Empfehlungen:

Tabelle 43: Leitlinien und Empfehlungen zu Clopidogrel / Prasugrel

Kushner (2009) AHA / ACC (STEMI) und AHA / ACC / SCAI (PCI) [14]		
Indikation	Empfehlung Clopidogrel	Empfehlung Prasugrel
primäre PCI	Clopidogrel so früh wie möglich	Prasugrel so schnell wie möglich
keine primäre PCI	Clopidogrel so früh wie möglich	Prasugrel unverzüglich, sofern der Koronarstatus bekannt und eine PCI geplant ist
Wijns (2010) ESC / EACTS (STEMI / NSTEMI) und PCI [63]		
STEMI	Clopidogrel so schnell wie möglich, sofern die effektiveren Adenosin-diphosphat-Rezeptorinhibitoren (Prasugrel / Ticagrelor) kontraindiziert oder nicht vorhanden sind	Prasugrel / Ticagrelor Aufsättigungs- und Aufrechterhaltungsdosis
elektive PCI	Clopidogrel Aufsättigungs- und Aufrechterhaltungsdosis	keine Empfehlung für Prasugrel
NSTEMI	Clopidogrel Aufsättigungsdosis so schnell wie möglich	Prasugrel / Ticagrelor Aufsättigungs- und Aufrechterhaltungsdosis, wenn vorhanden
Wright (2011) ACCF / AHA (NSTEMI) [69]		
NSTEMI mit initialer invasiver Strategie	vor der PCI: Clopidogrel zum Zeitpunkt der PCI, wenn Clopidogrel noch nicht verabreicht wurde	zum Zeitpunkt der PCI: Prasugrel
NSTEMI: Nicht- ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt		

Kushner et al. (2009) stellen dabei fest, dass die Empfehlungen keines der beiden ADP-Rezeptorinhibitoren (Clopidogrel oder Prasugrel) bevorzugen. Begründet wird dies damit, dass nur das Ergebnis aus einer einzigen großen Studie berücksichtigt wurde, die Aufsättigungsdosis von Clopidogrel in der TRITON-Studie nicht der Leitlinienempfehlung entsprach und ein Vorteil unter Prasugrel bei nicht tödlichen Myokardinfarkten mit erhöhten Blutungsraten einherging.

Die Empfehlungen von Wijns et al. (2010) sprechen sich, im Gegensatz zu Kushner et al. (2009), auf derselben Datenbasis für einen bevorzugten Einsatz von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in der Behandlung eines STEMI aus. Die Behandlung eines NSTEMI sollte wahlweise mit Clopidogrel oder Prasugrel vorgenommen werden. In der Leitlinie von Wright et al. (2011) wird hingegen Prasugrel nur als eine Option zum Zeitpunkt der PCI eingestuft, wobei die Gabe von Clopidogrel mit einem höheren Evidenzgrad empfohlen wird.

Die Empfehlungen aus den Leitlinien erscheinen teilweise widersprüchlich, obwohl sie im Wesentlichen auf denselben Daten beruhen, und lassen nicht konsistent den Schluss zu, dass Prasugrel bei STEMI oder NSTEMI gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel bevorzugt

verabreicht werden sollte. Für Patienten mit einem NSTEMI lässt sich im Gegenteil eher die Empfehlung einer Behandlung mit Clopidogrel ableiten. Unabhängig von dieser Einschätzung ist auch anzumerken, dass der Zulassungsstatus von Prasugrel bzw. Clopidogrel bei diesen Empfehlungen nicht berücksichtigt wurde.

Die Stellungnehmenden führten weiter an, dass die Bewertungen der Zulassungsbehörden (FDA und EMA) eine wichtige Richtschnur für das ärztliche Handeln darstellten. Aus der Bewertung des CHMP bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit habe die EMA ein günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis für Prasugrel abgeleitet und entsprechend die Marktzulassung empfohlen.

Dieses Argument der Stellungnehmenden ist kongruent mit der vorliegenden Nutzenbewertung, da Prasugrel auch vom IQWiG als zugelassenes Medikament für die Behandlung von Patienten mit einem AKS, bei denen eine PCI durchgeführt werden soll, eingestuft wird. Die Nutzenbewertung erfolgt ja gerade im Rahmen der Zulassung. Für Patienten mit STEMI, die im Rahmen einer PCI mit Clopidogrel behandelt werden, ist dieses Kriterium allerdings nicht erfüllt. Dies wurde, wie beschrieben, von der EMA bestätigt. Auch sollte berücksichtigt werden, dass Clopidogrel in den USA für den Einsatz bei Patienten mit STEMI im Rahmen einer PCI von der FDA zugelassen wurde, wobei allerdings in der Zulassung explizit darauf hingewiesen wurde, dass der Nutzen für Patienten mit einer primären PCI nicht bekannt ist [77].

Hinsichtlich des Arguments der Stellungnehmenden zur Prasugrelzulassung gibt es klare Unterschiede bezüglich der Fragestellung der Zulassung und der Nutzenbewertung. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden kausal begründete positive Effekte einer Intervention auf patientenrelevante Endpunkte, zumeist im Vergleich zu einer aktiven Behandlung, untersucht, wohingegen im Rahmen der Zulassung primär die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit untersucht werden. Entsprechend ist die Zielrichtung der Zulassungsbehörden auch abweichend von der Nutzenbewertung stärker auf eine generelle Gefahrenabwehr ausgerichtet. Deutlich wird dies z. B. durch die Definition von Kontraindikationen im Rahmen der Zulassung (TIA und Schlaganfall in der Anamnese), die im Rahmen der Nutzenbewertung auf Basis der Zulassung berücksichtigt wurden und im vorliegenden Bericht dazu führten, dass diese Patienten, die Teil der TRITON-Studienpopulation waren, aus der Bewertung ausgeschlossen wurden. Damit veränderte sich entsprechend auch die Basis der Bewertung gegenüber der Zulassung.

Die Stellungnehmenden führen weiter an, dass auch das NICE eine Bewertung von Prasugrel + ASS vorgenommen habe und diese Kombination zur Vermeidung atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit AKS empfehle, a.) wenn eine sofortige PCI aufgrund eines STEMI angezeigt sei, b.) eine Stentthrombose unter Clopidogrelbehandlung auftrete oder c.) der AKS-Patient unter Diabetes mellitus leide.

Die Entscheidung des NICE basiert auf Unterlagen des Herstellers und einem Bericht der Evidence Review Group (ERG-Bericht) [78]. Begründet wird diese stark eingeschränkte Erstattungsfähigkeit (keine Erstattung für NSTEMI mit Ausnahme von Diabetes mellitus oder einer Stentthrombose unter Clopidogrelbehandlung) von Prasugrel mit zahlreichen kritischen Aspekten der TRITON-Studie [67]:

- Clopidogrel wird in England und Wales mehrere Stunden vor Beginn der PCI verabreicht, wobei häufig auch eine höhere Aufsättigungsdosis als in der TRITON-Studie eingesetzt wird. Entsprechend könnten aufgrund des Studiendesigns mehr Patienten unter Clopidogrel ein kardiovaskuläres Ereignis aufzeigen, als in der alltäglichen klinischen Praxis in England und Wales tatsächlich auftreten. Als Folge könnte der Vorteil von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse überschätzt werden. Dies gilt besonders für NSTEMI-Patienten, bei denen ausreichend Zeit für eine Vorbehandlung mit Clopidogrel zur Verfügung steht.
- Bei der Bewertung nicht tödlicher Myokardinfarkte blieb unklar, ob aufgrund der maßgeblich durch nicht klinische Myokardinfarkte getriebenen Ergebnisse überhaupt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Prasugrel und Clopidogrel bestehen bliebe, wenn die Auswertung nur klinisch relevante Myokardinfarkte berücksichtigen würde. Eine vom Hersteller postulierte Gleichheit von klinischen und nicht klinischen Myokardinfarkten hinsichtlich ihrer Prognose wurde als nicht belegt eingestuft.

Unter anderem aufgrund der aufgeführten Limitationen der TRITON-Studie kommt das NICE zu dem Entschluss, dass eine beachtliche Unsicherheit vorliege, ob Prasugrel gegenüber Clopidogrel in der Behandlung von Patienten gemäß Zulassung klinisch überlegen sei. Aufgrund dieser Überlegungen wurden Subgruppen identifiziert, in denen Prasugrel eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel aufweisen könnte (z. B. STEMI-Patienten), und entsprechende Empfehlungen nur für diese Patienten formuliert.

Dieses Vorgehen unterscheidet sich in einigen Aspekten von der vorgeschriebenen Vorgehensweise des IQWiG und führt entsprechend auch zu anderen Ergebnissen. Neben der bereits mehrfach dargestellten Beschränkung auf den Zulassungsstatus und den damit verbundenen Einschränkungen einer Bewertung von Patienten mit einem STEMI wurden vom IQWiG zusätzliche Auswertungen vom Hersteller angefordert. Dies betrifft insbesondere die Bewertung klinisch relevanter nicht tödlicher Myokardinfarkte. Es ist augenscheinlich, dass eine Bewertung auf der Basis von Daten, die dem NICE nicht zur Verfügung standen, auch andere Entscheidungen nach sich zieht. Insbesondere im Hinblick auf die aufgeführten Bedenken des NICE bezüglich des Verabreichungszeitpunkts von Clopidogrel ergibt sich jedoch eine deutliche Übereinstimmung mit der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG.

Zusammenfassend sind die Empfehlungen aus Leitlinien, die Entscheidungen der Zulassungsbehörden und die Berichte des NICE eine wichtige Informationsquelle für das IQWiG und bilden teils sogar die Basis für eine Nutzenbewertung (z. B. Zulassung).

Aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und Ziele sind die Ergebnisse der jeweiligen Organisationen aber nicht zwingend deckungsgleich mit den Ergebnissen einer Nutzenbewertung, wie sie vom IQWiG durchgeführt wurde. Dies wird besonders deutlich bei der Berücksichtigung des Zulassungsstatus eines Medikamentes (einschließlich der Vergleichstherapie) und auch bei der Auswertung unterschiedlicher Daten zu relevanten Endpunktereignissen.

Aus Sicht des Instituts ergeben sich aus den vorgebrachten Argumenten keine Änderungen des Abschlussberichtes.

6.6.2 Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis

In den Stellungnahmen wurde gefordert, dass der Endpunkt Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden soll.

Wie bei der Erörterung zum Berichtsplan diskutiert, hätte dieser Endpunkt bei der Erstellung des Vorberichtes grundsätzlich berücksichtigt werden können. Die von den Stellungnehmenden hierzu aufgeführten Ergebnisse aus der Publikation von Murphy et al. [79] sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant. Die dargestellte Reduzierung weiterer Folgeereignisse um 50 % unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel nach einem nicht tödlichen Erstereignis bzw. eine Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle um 64 % basierten auf einer Auswertung, die nicht auf einem im vorliegenden Bericht geforderten randomisierten Vergleich beruht. Die ursprüngliche Randomisierung der Studie wird – wie von den Autoren auch selbst dargestellt – nicht aufrechterhalten, da nur die Patienten einfließen, die das Erstereignis überlebten. Im Falle von Prasugrel sind dies 48 Patienten und im Falle von Clopidogrel 92 Patienten. Das Problem eines nicht randomisierten Vergleichs gilt für die ebenfalls dargestellte Auswertung der Gesamtereignisrate des primären Endpunktes im Rahmen einer Poisson-Regression zwar nicht, es ist darüber hinaus aber festzustellen, dass Murphy et al. keine Auswertungen für die Zulassungspopulation über einen Zeitraum von 12 Monaten für die relevanten Bestandteile des primären Endpunktes liefern. Es wird lediglich eine Auswertung der Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des zusammengesetzten primären Endpunktes über den maximal zulässigen Behandlungszeitraum von 12 Monaten hinaus berichtet. Zudem basiert die Auswertung auf nicht tödlichen Myokardinfarkten inkl. Myokardinfarkten, die alleine anhand von kardialen Biomarkern diagnostiziert wurden. Andere Daten wurden von den Herstellern auch im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht nicht vorgelegt.

Zusammenfassend ergibt sich somit aufgrund der vorliegenden Daten, dass der Endpunkt Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis keine relevanten zusätzlichen Informationen enthält, die nicht durch die bereits dargestellten Ergebnisse abgedeckt sind. Es ergeben sich keine Änderungen des Abschlussberichtes.

6.6.3 Stentthrombosen

In den Stellungnahmen wurde gefordert, den Endpunkt Stentthrombosen zu berücksichtigen. Als Begründung hierfür wurden die Reduktion der Rate von Stentthrombosen unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS (1,1 % vs. 2,4 %) und die Empfehlung des NICE, Prasugrel bei Patienten einzusetzen, die unter Clopidogrel eine Stentthrombose erlitten haben, angeführt. Außerdem wurde der Zusammenhang einer Stentthrombose mit Endpunkten wie Myokardinfarkt oder Mortalität benannt.

Von primärer Relevanz für den Patienten sind nicht die Stentthrombosen selbst, sondern Komplikationen, die sich durch Stentthrombosen ergeben können wie z. B. erneute Eingriffe und Todesfälle. Diese sind durch die im Berichtsplan berücksichtigten patientenrelevanten Zielgrößen bereits abgedeckt. Auch andere HTA-Agenturen verzichteten aus diesem Grund auf eine gesonderte Auswertung des Endpunktes Stentthrombosen [80]. Eine Änderung des Abschlussberichtes ergab sich aus diesen Stellungnahmen nicht.

6.6.4 Diabetes mellitus

Die Stellungnehmenden forderten die Berücksichtigung der Komorbidität Diabetes mellitus in der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurde darauf verwiesen, dass das NICE die bevorzugte Gabe von Prasugrel bei diabetischen AKS-Patienten mit PCI empfehle.

Im Rahmen der Identifikation möglicher Effektmodifikatoren, die nicht explizit im Berichtsplan präspezifiziert waren, wurde der Studienbericht für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte und nicht tödliche Schlaganfälle) und für die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachten signifikanten Blutungen im Hinblick auf auffällige Interaktionen untersucht. Für die Subgruppenvariable Diabetes mellitus wurden folgende Werte für den Interaktionstest berichtet:

Tabelle 44: Interaktionstest für Diabetes mellitus in der TRITON-Studie (Studienpopulation)

Subgruppen variable	Patientenpopulation	Interaktion p-Wert	
		primärer Endpunkt	signifikante Blutungen (non CABG)
Diabetes	IA / NSTEMI	0,114	0,865
	STEMI	0,510	0,958
	AKS	0,090	0,934

AKS: akutes Koronarsyndrom; CABG: koronare Bypassoperation; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt

Bei Ausschluss von nicht zur Zulassungspopulation gehörenden Patienten > 75 Jahre fanden sich folgende Ergebnisse für den Interaktionstest:

Tabelle 45: Interaktionstest für Diabetes mellitus in der TRITON-Studie (Patienten < 75 Jahre)

Subgruppen variable	Patientenpopulation	Interaktion p-Wert	
		primärer Endpunkt	signifikante Blutungen (non CABG)
Diabetes	IA / NSTEMI	0,404	keine Daten
	STEMI	0,623	
	AKS	0,333	

AKS: akutes Koronarsyndrom; CABG: koronare Bypassoperation; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt

Da sich für Patienten < 75 Jahre keine auffällige Interaktion für die Variable Diabetes mellitus zeigte, wurde auf eine gesonderte Subgruppenauswertung verzichtet.

Die Empfehlung des NICE für Patienten mit einem Diabetes mellitus ist entsprechend zurückhaltend formuliert: „Es ist adäquat, Prasugrel für eine Behandlung von Patienten mit einem Diabetes mellitus, bei denen eine PCI durchgeführt werden soll, in Erwägung zu ziehen.“ Die Autoren weisen an dieser Stelle auch darauf hin, dass Clopidogrel gegenüber Prasugrel aufgrund des Studiendesigns der TRITON-Studie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus benachteiligt sein könnte.

Zusammenfassend ergaben sich aus den Stellungnahmen keine Argumente, die aus Sicht des Institutes eine getrennte Auswertung der Patienten mit einem Diabetes mellitus rechtfertigen. Die dargestellten Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gelten somit für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Für den Abschlussbericht ergaben sich somit keine Änderungen.

6.6.5 Berücksichtigung der Ergebnisse zur Lebensqualität

Eine Stellungnahme beklagte, dass im Berichtsplan die Angabe fehle, dass eine geringe Rücklaufquote bei Patientenbefragungen zur Lebensqualität zu einer Nichtberücksichtigung der Ergebnisse führen könne. Aufgrund dieser Methodik seien die TRITON-Resultate zur Lebensqualität im Bericht nicht berücksichtigt worden.

Dieser Hinweis findet sich im Berichtsplan auf S. 12. Abschnitt 4.4.1: „Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, (...) wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist.“ [81] Eine Änderung des Abschlussberichts ergibt sich aus dieser Stellungnahme nicht.

6.6.6 Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo zum Berichtsplan

Die Firma Daiichi Sankyo führte in der Stellungnahme zum Vorbericht an, dass sie zum vorläufigen Berichtsplan, der am 15.03.2010 veröffentlicht wurde, eine Stellungnahme fristgerecht eingereicht habe.

Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass dies nicht zutreffend ist. Die Firma Daiichi Sankyo hat keine Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ eingereicht.

6.6.7 Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichte Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der TRITON-Studie

Von den Firmen Lilly und Daiichi Sankyo wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zusätzliche neue Auswertungen für die Zulassungspopulation der TRITON-Studie eingereicht. Im Folgenden sind die Auswertungen aufgelistet und der Umgang mit diesen Informationen wird beschrieben. Die sich auf Basis dieser Daten ergebenden Änderungen finden sich in den jeweiligen Ergebnisabschnitten.

Tabelle 46: Umgang mit im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten

Indikationen Endpunkt	Aufnahme in den Bericht	Kommentar
<i>Instabile Angina / NSTEMI</i>		
Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose / klinisch auffällig) in der Zulassungspopulation innerhalb von 30 und 360 Tagen und am Studienende	Tabelle 16 und Tabelle 32 (Zeitverlauf)	Die Informationen aus diesen Daten wurden im Ergebnisteil aufgenommen und flossen in die Nutzenbewertung ein (5.3.4.1 bzw. 5.3.8).
Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose / klinisch auffällig) innerhalb von 30 und 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis	Tabelle 36 und Tabelle 37 (30 Tage) Tabelle 18 und Tabelle 19 (360 Tage); Tabelle 39	Die Informationen aus diesen Daten wurden im Ergebnisteil aufgenommen und flossen in die Nutzenbewertung ein (5.3.4.1 bzw. 5.3.9.2.1 und 5.3.10).
Nicht tödliche Myokardinfarkte nach 30 Tagen in der Zulassungspopulation (ärztliche Diagnose / klinisch auffällig)	Tabelle 34	Die Informationen aus diesen Daten wurden im Ergebnisteil aufgenommen und flossen in die Nutzenbewertung ein (5.3.9.2.1).
Kombinierter Endpunkt mit unterschiedlichen nicht tödlichen Myokardinfarktdefinitionen nach 360 Tagen und am Studienende in der Zulassungspopulation	Tabelle 24	Die Informationen aus diesen Daten wurden im Ergebnisteil aufgenommen (5.3.5).

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Umgang mit im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten (Fortsetzung)

Indikationen Endpunkt	Aufnahme in den Bericht	Kommentar
Signifikante Blutungen (TIMI-Major- + TIMI-Minor-Blutungen) nach 30 bzw. 360 Tagen und am Studienende in der Zulassungspopulation bei Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation	Tabelle 27 (360 Tage) Tabelle 38 (30 Tage) Tabelle 32 (Zeitverlauf)	Die Informationen aus diesen Daten wurden im Ergebnisteil aufgenommen und flossen in die Nutzenbewertung ein (5.3.7.1 bzw. 5.3.9.2.2 und 5.3.8).
Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen nach 360 Tagen in der Zulassungspopulation bei Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation	Tabelle 29	Die Informationen aus diesen Daten wurden im Ergebnisteil aufgenommen und flossen in die Nutzenbewertung ein (5.3.7.1).
STEMI (Darstellung in Anhang E des Abschlussberichtes)		
Nicht tödliche MI (ärztliche Diagnose / klinisch auffällig) innerhalb von 30 und 360 Tagen bei STEMI – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis	Die Daten sind in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht enthalten.	Bei der Darstellung der nicht zulassungskonformen Daten zu STEMI wurde auf die Berücksichtigung von Subgruppenanalysen verzichtet.
Nicht tödliche Myokardinfarkte (ärztliche Diagnose / klinisch auffällig) bei STEMI innerhalb von 30, 360 Tagen und am Studienende	Tabelle 53 und Tabelle 64 (Zeitverlauf)	Die Daten wurden in den Anhang aufgenommen und im Rahmen der Diskussion beschrieben (6.4). Sie gingen aber nicht in die Nutzenbewertung (Fazit) ein, da die Behandlung von STEMI-Patienten außerhalb der Zulassung von Clopidogrel stattfand.
Kombinierter Endpunkt mit unterschiedlichen nicht tödlichen Myokardinfarktdefinitionen nach 30, 360 Tagen und am Studienende bei STEMI	Tabelle 57	
Signifikante Blutungen (TIMI-Major- + TIMI-Minor-Blutungen) nach 30, 360 Tagen und am Studienende bei STEMI (Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation)	Tabelle 59 und Tabelle 64 (Zeitverlauf)	
Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen nach 30 und 360 Tagen bei STEMI (Patienten mit / ohne koronare Bypassoperation)	Tabelle 61	

6.6.8 Relevanz der JUMBO-Studie für die Nutzenbewertung

Im Rahmen der Stellungnahmen wurde angeführt, dass im Studienbericht der JUMBO-Studie die relevanten Endpunkte nicht getrennt nach den beiden Indikationen NSTEMI und STEMI dargestellt worden seien. Es sei daher unklar und nicht nachvollziehbar, woher die vom IQWiG für die Meta-Analysen verwendeten NSTEMI-Daten zur JUMBO-Studie stammten. Die Stellungnehmenden schlussfolgerten hieraus, dass die JUMBO-Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könne.

Die im Vorbericht aufgeführten Daten zur JUMBO-Studie (separate Daten für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI) wurden aus dem von der Firma Lilly zugesendeten Studienbericht zur JUMBO-Studie extrahiert. Da nach Rückfrage in der Erörterung vonseiten der Firma Lilly keine Gründe genannt wurden, warum die Daten nicht verwendet werden könnten, und auch keine Fehler in der Darstellung benannt wurden, ergaben sich für den Abschlussbericht keine Änderungen aus der Stellungnahme.

6.6.9 Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder

Die Stellungnehmenden verwiesen darauf, dass Prasugrel in zahlreichen europäischen Ländern auf Basis der TRITON-Studie bei der Behandlung von Patienten mit STEMI und NSTEMI erstattet werde. Die Erstattungskriterien seien hierbei z. B. auch konsistent mit der Zulassungspopulation.

Erstattungsentscheidungen anderer Länder sind stets im Kontext des jeweiligen Gesundheitssystems zu sehen und nicht ohne Weiteres zu übertragen. Dabei spielen auch unterschiedliche gesetzliche Grundlagen eine Rolle. Darüber hinaus ist es Aufgabe des G-BA, nicht des IQWiG, über die Erstattung in Deutschland zu entscheiden.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Stellungnahmen keine Änderung für den Abschlussbericht.

6.6.10 ASS-Monotherapie in der Studie H7T-MC-TACM

Im Rahmen der mündlichen Erörterung zum Vorbericht wurde von der Firma Lilly angemerkt, dass es sich bei der Studie H7T-MC-TACM nicht um eine Behandlung von Patienten im Rahmen einer PCI handele. Entsprechend gebe es auch keine Studie der Firma Lilly, die eine ASS-Monotherapie im Rahmen einer PCI untersuche.

Hierzu ist festzustellen, dass in der Studie H7T-MC-TACM Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom nach einer Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel bzw. Prasugrel mit einer ASS-Monotherapie weiterbehandelt wurden. Das IQWiG hatte auf diese Studie im Rahmen der Berichtsplanerstellung verwiesen, da eine Frage aus den Stellungnahmen war, ob eine Monotherapie mit ASS bei akutem Koronarsyndrom adäquat sei und von den zuständigen Behörden genehmigt würde [75]. Wie diese Studie zeigt, ist es möglich und von den zuständigen Behörden genehmigt worden, nach einer Aufsättigungsdosis mit einem Thienopyridin eine ASS-Monotherapie durchzuführen. Änderungen im Abschlussbericht ergaben sich aus dieser Anmerkung der Firma Lilly nicht.

7 Fazit

Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris und NSTEMI)

Die primär relevante TRITON-Studie zeigte eine Überlegenheit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich der Reduktion von nicht tödlichen Myokardinfarkten, nicht tödlichen Schlaganfällen (bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und dringlichen Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Demgegenüber traten unter Prasugrel + ASS häufiger schwerwiegende Blutungen auf. Bezüglich Neoplasien zeigte sich ebenfalls ein Nachteil von Prasugrel + ASS, die Aussagen aus der TRITON-Studie hierzu wiesen jedoch Limitationen auf.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der TRITON-Studie sind Einschränkungen zu beachten, die sich durch das Studiendesign ergeben (Verabreichung der Substanzen vergleichsweise spät relativ zum Symptombeginn); dadurch bestehen begründete Zweifel daran, dass die Ergebnisse der TRITON-Studie auf die übliche Behandlungssituation (rascher Therapiebeginn nach Diagnosestellung) übertragbar sind. Diese Zweifel lassen sich durch die vorliegenden Analysen zum Einfluss des Zeitpunkts des Behandlungsbeginns nicht entkräften.

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS, insgesamt jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS für nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle (nur bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen stehen ein Hinweis auf einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender Neoplasien gegenüber.

Für bestimmte Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel nur in niedriger Erhaltungsdosis (5 mg täglich) zugelassen. Zu dieser niedrigen Erhaltungsdosis lagen keine Studien vor.

Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.

Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)

Für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung musste die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliegt. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

TRITON-TIMI 38 (TRITON-Studie)

Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033.

Daiichi-Sankyo, Eli Lilly. Prasugrel for the treatment of acute coronary artery syndromes with percutaneous coronary intervention: Single Technology Appraisal (STA) submission [online]. 09.02.2009 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12028/44538/44538.pdf>.

Eli Lilly. A comparison of CS-747 and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention/TIMI 38: study no H7T-MC-TAAL; clinical study summary [online]. In: *ClinicalStudyResults.org*. 25.03.2009 [Zugriff: 01.04.2010]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8959_0.pdf.

Eli Lilly. A comparison of CS-747 and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention/TIMI 38: study H7T-MC-TAAL; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Eli Lilly. A comparison of CS-747 and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention/TIMI 38: study H7T-MC-TAAL; statistical analysis plan amended [unveröffentlicht]. 2007.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376(9749): 1312-1319.

Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009; 30(14): 1753-1763.

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731.

Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural

myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119(21): 2758-2764.

Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2473-2479.

O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8): 678-685.

Pride YB, Wiviott SD, Buros JL, Zorkun C, Tariq MU, Antman EM et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON); Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009; 158(3): e21-e26.

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Murphy SA, Lotan C, Heuer H et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. *Int J Cardiol* 18.11.2010 [Epub ahead of print].

Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, McKinnon RA. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochromeP450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010; 8(8): 1678-1684.

Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152(4): 627-635.

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626-1636.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1353-1363.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015.

JUMBO-TIMI 26 (JUMBO-Studie)

Eli Lilly. A double-blind, randomized, multicenter, dose-ranging trial of CS-747 compared with clopidogrel in subjects undergoing percutaneous coronary intervention: study no H7T-MC-TAAH; clinical study summary [online]. In: *ClinicalStudyResults.org*. 24.02.2009 [Zugriff: 01.04.2010]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8927_0.pdf.

Eli Lilly. A double-blind, randomized, multicenter, dose-ranging trial of CS-747 compared with clopidogrel in subjects undergoing percutaneous coronary intervention: study H7T-MC-TAAH; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111(25): 3366-3373.

8.1 Liste der potenziell relevanten Studien

H7T-MC-TACE (TACE-Studie)

Eli Lilly. A comparison of platelet inhibition following prasugrel or clopidogrel administration in Asian acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention: study H7T-MC-TACE; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Ge J, Zhu J, Hong BK, Boonbaichaiyapruk S, Goh YS, Hou CJY et al. Prasugrel versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndromes: design and rationale of a multi-dose, pharmacodynamic, phase 3 clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(9): 2077-2085.

CTRI/2009/091/000571

Srivastava A. A clinical trial to study the effects of two drugs, prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome who are to undergo percutaneous intervention [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 09.03.2010 [Zugriff: 01.04.2010]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000571>.

CTRI/2009/091/000976

Rathod MN. A clinical trial to study the effects of drug, prasugrel in patients with acute coronary syndrome [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 28.06.2011 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000976>.

CTRI/2009/091/001085

Jindal C. Clinical trial for evaluation of efficacy and safety of prasugrel in comparison with clopidogrel in acute coronary syndrome (ACS) patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 28.06.2011 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=CTRI/2009/091/001085>

9 Literatur

1. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1197-1207.
2. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungs-Leitlinie chronische KHK: Langfassung [online]. 04.2008 [Zugriff: 04.01.2010]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf.
3. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(23): 2264-2274.
4. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina) [online]. 17.11.2002 [Zugriff: 05.01.2010]. URL: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf.
5. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1477-1483.
6. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation* 1995; 92(7): 1710-1719.
7. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text [online]. 2006 [Zugriff: 05.01.2010]. URL: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-angina-FT.pdf>.
8. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr 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). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): e1-e157.
9. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): E1-E211.

10. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(2): 210-247.

11. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.

12. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 2: akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(4): 324-341.

13. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(1): 72-90.

14. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update); a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(23): 2205-2241.

15. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.

16. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK: Abschlussbericht; Auftrag V09-05 [online]. 13.12.2010 [Zugriff: 16.02.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 78). URL: https://www.iqwig.de/download/V09-05_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_KHK.pdf.

18. Sanofi Aventis. Plavix 300mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

19. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80(941): 155-164.
20. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A04-01B [online]. 28.01.2009 [Zugriff: 08.01.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 43). URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
22. Guerra DR, Tchong JE. Prasugrel: clinical development and therapeutic application. *Adv Ther* 2009; 26(11): 999-1011.
23. Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3): 502-517.
24. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111(25): 3366-3373.
25. Lilly, Daiichi Sankyo. Efiient: Fachinformation [online]. 03.2009 [Zugriff: 28.01.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
27. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
28. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
29. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
30. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.

31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
32. Ge J, Zhu J, Hong BK, Boonbaichaiyapruk S, Goh YS, Hou CJY et al. Prasugrel versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndromes: design and rationale of a multi-dose, pharmacodynamic, phase 3 clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(9): 2077-2085.
33. Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; medical review(s); part 1-31 [online]. 28.04.2008 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm.
34. Center for Drug Evaluation and Research. Effient: application number 22-307; summary review [online]. 10.07.2009 [Zugriff: 27.04.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000_SumR.pdf.
35. European Medicines Agency. Assessment report for Efient [online]. 13.03.2009 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf.
36. Eli Lilly. A comparison of CS-747 and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention/TIMI 38: study H7T-MC-TAAL; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
37. Eli Lilly. A comparison of CS-747 and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention/TIMI 38: study H7T-MC-TAAL; statistical analysis plan amended [unveröffentlicht]. 2007.
38. Daiichi-Sankyo, Eli Lilly. Prasugrel for the treatment of acute coronary artery syndromes with percutaneous coronary intervention: Single Technology Appraisal (STA) submission [online]. 09.02.2009 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12028/44538/44538.pdf>.
39. Eli Lilly. A double-blind, randomized, multicenter, dose-ranging trial of CS-747 compared with clopidogrel in subjects undergoing percutaneous coronary intervention: study H7T-MC-TAAH; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
40. Eli Lilly. A pharmacodynamic comparison of prasugrel (LY640315) versus clopidogrel in subjects with acute coronary syndrome who are receiving clopidogrel: S.W.A.P. SWitching Anti Platelet Study; study H7T-MC-TABM; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
41. Eli Lilly. A comparison of platelet inhibition following prasugrel or clopidogrel administration in Asian acute coronary syndrome subjects who are to undergo percutaneous coronary intervention: study H7T-MC-TACE; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

42. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 804-847.
43. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
44. AbZ Pharma. ASS AbZ PROTECT 100 mg magensaftresistente Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
45. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 28.04.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
47. European Medicines Agency. Points to consider on validity and interpretation of meta-analyses, and one pivotal study [online]. 19.10.2000 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003659.pdf.
48. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 959-969.
49. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, Cardiac Society of Australia & New Zealand, National Heart Foundation of Australia, Society for Cardiac Angiography and Interventions, and the Taiwan Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 2114-2130.
50. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-2653.
51. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an

application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119(21): 2758-2764.

52. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GGL, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009; 102(6): 369-378.

53. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93(1): 18-23.

54. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26(15): 1494-1498.

55. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91(10): 1272-1274.

56. Ioannidis JPA, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8): 1406-1411.

57. Bonello L, De Labriolle A, Lemesle G, Steinberg DH, Roy P, Xue Z et al. Prognostic value of procedure-related myocardial infarction according to the universal definition of myocardial infarction in saphenous vein graft interventions. *Am Heart J* 2009; 157(5): 894-898.

58. De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L, Syed AI, Collins SD, Ben-Dor I et al. Prognostic significance of small troponin I rise after a successful elective percutaneous coronary intervention of a native artery. *Am J Cardiol* 2009; 103(5): 639-645.

59. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 453-464.

60. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527-533.

61. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2203-2216.

62. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(21): 1965-1972.
63. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-2555.
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes: a national clinical guideline [online]. 02.2007 [Zugriff: 26.05.2010]. (SIGN guidelines; Band 93). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
65. National Clinical Guidelines Centre for Acute and Chronic Conditions. Unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction [online]. (Clinical guidelines; Band 94). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12949/47988/47988.pdf>.
66. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 670S-707S.
67. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention [online]. 10.2009 [Zugriff: 27.04.2011]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 182). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf>.
68. European Medicines Agency. Points to consider on the clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) without persistent ST-segment elevation [online]. 17.02.2000 [Zugriff: 17.05.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003363.pdf.
69. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 123(18): 2022-2060.
70. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic

Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033.

71. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Falk V, Kastrati A, Weis M et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologie* 2010; 4(2): 84-92.

72. Serebruany VL. Timing of thienopyridine loading and outcomes in the TRITON trial: the FDA Prasugrel Action Package outlook. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12(2): 94-98.

73. Smith PK, Despotis GJ, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA et al. Mortality benefit with prasugrel in TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting (CABG) cohort: risk adjusted retrospective data analysis. *Circulation* 2010; 122(21 Suppl): A10881.

74. Eli Lilly. A comparison of prasugrel and clopidogrel in acute coronary syndrome subjects (TRILOGY ACS) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.05.2011 [Zugriff: 21.06.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699998>.

75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A09-02 [online]. 21.06.2010 [Zugriff: 20.07.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/A09-02_DWA-Berichtsplan_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.

76. Thomas D, Giugliano RP. Management of ST-segment elevation myocardial infarction: comparison of the updated guidelines from North America and Europe. *Am Heart J* 2009; 158(5): 695-705.

77. Center for Drug Evaluation and Research. Plavix: application no. 020839; label [online]. 06.05.2011 [Zugriff: 21.06.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020839s051lbl.pdf.

78. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Martin Saborido C, Fleeman N, McLeod C et al. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention: a tingle technology appraisal. Liverpool: University of Liverpool; 2009.

79. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2473-2479.

80. Wisløff T, Ringerike T, Klemp M. A systematic review and economic evaluation of prasugrel compared to clopidogrel after PCI. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the

Health Services; 2011. URL:

http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/_attachment/12155.

81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Berichtsplan; Auftrag A09-02 [online]. 21.06.2010 [Zugriff: 20.07.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/A09-02_Berichtsplan_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.

82. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

83. Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. J Med Libr Assoc 2006; 94(2): 130-136.

Anhang A– Suchstrategien**1. BIOSIS Previews (Ovid)****Suchoberfläche: Ovid**

- BIOSIS Previews 1969 to 2011 Week 15

#	Searches
1	(Efient* or Effient* or CS 747 or LY 640315).ab,ti.
2	Prasugrel*.mp.
3	or/1-2
4	(random* or placebo*).mp.
5	((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)).mp.
6	(Clinic* adj6 (trial* or stud*)).mp.
7	(cross over or crossover).mp.
8	Clinical trial.cb.
9	or/4-8
10	system* review*.mp.
11	((pool* or meta) and analys*).mp.
12	(metaanalys* or meta analysis).mp.
13	(medline or embase or cochrane).mp.
14	(review* and search*).mp.
15	or/10-14
16	or/9,15
17	3 and 16

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2011 March 21

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [82] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Wong [82] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.

#	Searches
1	Prasugrel*.mp.
2	(LY 640315 or CS 747).ab,ti.
3	(Efient* or Effient*).ab,ti.
4	or/1-3
5	random*.ab,ti.
6	clinical trial*.mp.
7	exp health care quality/
8	or/5-7
9	meta analysis*.mp.
10	search*.ab,ti.
11	review.pt.
12	or/9-11
13	4 and (8 or 12)

3. Medline

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [82] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Glanville and Lefebvre strategy D [83].

#	Searches
1	Prasugrel*.mp.
2	(LY 640315 or CS 747).ab,ti.
3	(Efient* or Effient*).ab,ti.
4	or/1-3
5	clinical trial.pt.
6	randomized.ab.
7	placebo.ab.
8	clinical trials as topic/
9	randomly.ab.
10	trial.ti.
11	drug therapy.fs.
12	effects.ti.
13	comparative study/
14	or/5-13
15	meta analysis.mp,pt.
16	review.pt.
17	search*.tw.
18	or/15-17
19	4 and (14 or 18)

4. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search Prasugrel
#2	Search "LY 640315" OR "CS 747"
#3	Search Efient*[TIAB] OR Effient*[TIAB]
#4	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#5	Search #1 OR #2 OR #3
#6	Search #4 AND #5

5. Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 3, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 1, 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 1, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessment), Issue 1, 2011

ID	Search
#1	(Prasugrel*):ti,ab,kw
#2	(LY 640315 or CS 747):ti,ab,kw
#3	(Efient* or Effient*):ti,ab,kw
#4	(#1 OR #2 OR #3)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**Nicht E1**

1. Angiolillo DJ, Badimon J, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA et al. Comparison of prasugrel with clopidogrel on platelet function in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus: third optimizing anti-platelet therapy in diabetes mellitus (OPTIMUS-3). *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S1027.

2. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(13): 1017-1023.

Nicht E2

1. Alexopoulos D. Clopidogrel (Plavix) vs. prasugrel (Effient) in clopidogrel-resistant patients: the PRO-GR trial. *P T* 2010; 35(11): 636-637.

Nicht E3

1. Bonaca MP, Wiviott SD, Sabatine MS, Buross J, Murphy SA, Scirica BM et al. Hemodynamic Significance of Periprocedural Myocardial Injury Assessed With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable and Unstable Coronary Artery Disease (from the JUMBO-TIMI 26 Trial). *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 344-348.

2. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Brandt JT et al. Prasugrel 60/10 mg compared with clopidogrel 600/75 mg results in fewer poor responders using definitions of platelet reactivity associated with clinical outcomes. *Circulation* 2007; 116(16 Suppl S): 723.

3. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Jakubowski JA et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(24): 1968-1977.

4. Ernest CS 2nd, Small DS, Rohatagi S, Salazar DE, Wallentin L, Winters KJ et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008; 35(6): 593-618.

5. Frelinger AL III, Michelson AD, Braunwald E, Trenk D, Neumann FJ, Miller DL et al. Comparison of the effects of prasugrel and high dose clopidogrel on in vivo and in vitro

platelet activation: results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S814.

6. Frelinger AL III, Michelson AD, Wiviott SD, Trenk D, Neumann FJ, Miller DL et al. Intrinsic platelet variability in response to ADP before exposure to thienopyridines contributes to the variability in residual platelet reactivity to ADP after treatment with clopidogrel or prasugrel: results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S814.

7. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Ditt Sollier CB, Barthelemy O et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome: the randomised, double-blind ACAPULCO* study. *Thromb Haemost* 2010; 103(1): 213-223.

8. Schuhmann CG, Sohn HY, Nagel J, Spannagl M, Klauss V, Krotz F. Clinical management of clopidogrel inefficiency by point of care platelet function testing and individual adjustment of anti-platelet therapy: initial experiences. *Platelets* 2009; 20(7): 498-504.

9. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, Malinin AI, Lowry DR. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60(7): 863-866.

10. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt JT, Braun OO, Man M et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30(14): 1744-1752.

11. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Brandt JT, Winters KJ et al. Assessment of P2Y12 inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J* 2009; 157(3): 562.e1-562.e9.

12. Wilson SR, Angiolillo DJ, Frelinger AL III, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD et al. Platelet function in diabetes mellitus: observations from the PRINCIPLE-TIMI 44 trial. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S548-S549.

13. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation-thrombolysis in myocardial infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116(25): 2923-2932.

14. Wrishko RE, Ernest CS, Small DS, Li YG, Weerakkody GJ, Riesmeyer JR et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic

factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(8): 984-998.

15. Xanthopoulou I, Dimitropoulos G, Kasimis G, Stavrou E, Panagiotou A, Tsigkas G et al. Comparison of prasugrel vs. high clopidogrel maintenance dose to overcome high residual platelet reactivity post stenting. *Eur Heart J* 2010; 31(Suppl 1): 173.

Nicht E4

1. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121(1): 71-79.

2. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, Malinin AI, Lowry DR. Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. *Postgrad Med J* 2006; 82(968): 404-410.

Nicht E5

1. Abdel-Latif A, Moliterno DJ. Prasugrel versus clopidogrel in primary PCI: considerations of the TRITON-TIMI 38 substudy. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(5): 323-324.

2. Lazar LD, Lincoff AM. Prasugrel for acute coronary syndromes: faster, more potent, but higher bleeding risk. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(12): 707-714.

3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119(19): 2553-2560.

4. Neubauer H, Kaiser A, Busse B, Mugge A. Identification, evaluation and treatment of prasugrel low-response after coronary stent implantation: a preliminary study. *Thromb Res* 2010; 126(5): e389-e391.

Nicht E6

1. Clinical trial update II: TRITON-TIMI 38 provides reassurance on concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines. *Eur Heart J* 2009; 30(23): 2820.

2. Antman EM. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: the TRITON-TIMI 38 study. *Circulation* 2007; 116(22): 2628.

3. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Is ticagrelor superior to prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes? Evidence from a 32,893-patient adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31(Suppl 1): 203.
4. Desai NR, Antman EM, Murphy SA, Wiviott SD. Lack of benefit and evidence for harm with prasugrel as compared to clopidogrel in patients with a history of TIA/CVA undergoing PCI: insights from TRITON-TIMI 38. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10): A63.
5. Frelinger AL III, Michelson AD, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel versus clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S814.
6. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. Does prasugrel provide a clinically important treatment benefit compared with clopidogrel? A Bayesian analysis of TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S819.
7. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. Timing of benefit with prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: reanalysis of TRITON-TIMI 38 results. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S818-S819.
8. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. Validity of the combined efficacy plus safety composite endpoint (net clinical benefit) in TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S819.
9. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. Weighted composite endpoint analysis of TRITON-TIMI 38: disconnect between analytical equivalence and clinical importance. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S916.
10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Antman EM et al. ABCB1 genetic variants, pharmacodynamic response, and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10 Suppl 1): A113.E1056.
11. Mega JL, Shen L, Wiviott S, Walker JR, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome P450 genetic variants predict cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel but not with prasugrel. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S325-S326.
12. Mega JL, Wiviott SD, Mohanavolu S, Nicolau JC, McCabe CH, Antman EM et al. Cardiovascular outcomes of women and men with acute coronary syndromes and angiographically confirmed epicardial coronary artery disease in TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S967.
13. O'Donoghue M, Wiviott SD, Murphy SA, Bates ER, Sabatine MS, Mega JL et al. Absence of an interaction between drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes and the benefit of treatment with prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary

syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10 Suppl 1): A328.

14. O'Donoghue ML, Wiviott SD, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10 Suppl 1): A460.

15. Saucedo JF, Angiolillo DJ, DeRaad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM et al. Decrease in poor responders on switching from clopidogrel to prasugrel: results from the SWitching Anti Platelet (SWAP) study. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S1027-S1028.

16. Serebruany VL, Midei M, Meilman H, Malinin A, Lowry D. Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) versus clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO trial. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 813-814.

17. Solomon S, Vacek JL. Reducing cardiac ischemic events in patients with ACS: prasugrel versus clopidogrel; commentary. *Postgrad Med* 2010; 122(1): 198-200.

18. Wiviott SD, Ruff CT, Antman EM, Murphy SA, Lee PNV, White HD et al. Regional safety and efficacy of prasugrel compared to clopidogrel: a TRITON-TIMI 38 analysis. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S917.

19. Zhu B, McCollam PL, Bae JP, Ramaswamy K, Johnston JA, Effron MB. Prasugrel and clopidogrel persistence and discontinuation among lower bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Value Health* 2009; 12(7): A318.

Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen

1. Baker WL, White CM. Role of prasugrel, a novel P2Y₁₂ receptor antagonist, in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(4): 213-229.
2. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G et al. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19): 1542-1551.
3. Duggan ST, Keating GM. Prasugrel: a review of its use in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2009; 69(12): 1707-1726.
4. Freeman MK. Thienopyridine antiplatelet agents: focus on prasugrel. *Consult Pharm* 2010; 25(4): 241-257.
5. Goodwin MM, Desilets AR, Willett KC. Thienopyridines in acute coronary syndrome. *Ann Pharmacother* 2011; 45(2): 207-217.
6. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(4): 335-343.
7. Scott DM, Norwood RM, Parra D. P2Y₁₂ inhibitors in cardiovascular disease: focus on prasugrel. *Ann Pharmacother* 2009; 43(1): 64-76.
8. Spinler SA, Rees C. Review of prasugrel for the secondary prevention of atherothrombosis. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(5): 383-395.
9. Veverka A, Hammer JM. Prasugrel: a new thienopyridine inhibitor. *J Pharm Pract* 2009; 22(2): 158-165.

Anhang D– Informationen zu laufenden potenziell relevanten Studien

Protokollnummer	Publikations- status	Studiengröße (Anzahl Patienten)	Studiendauer (Monate)	geplantes Studienende
Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei AKS (NSTEMI + STEMI) und PCI				
JapicCTI-101339	Keine Publikation genannt	1200	6 bis 12	Juni 2013
AKS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt				

Anhang E – Ergebnisse aus der TRITON-Studie bei Patienten mit STEMI

Tabelle 47: Charakterisierung der TRITON-Studie

	N ^a	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w / m (%)	Zeit (h) vom Symptombeginn bis zur Randomisierung MW (SD) ^b	Studienabbrecher ^c n (%)
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
STEMI					
Pra + A	1452	56,5 (9,4)	16 / 84	27 (46)	86 (5,9)
C + A	1414	56,7 (9,7)	19 / 81	26 (48)	90 (6,4)
AKS gesamt					
Pra + A	5421	57,9 (9,3)	20 / 80	35 (130 ^d)	279 (5,2)
C + A	5383	57,8 (9,5)	22 / 78	34 (43)	280 (5,2)
Studienpopulation					
STEMI					
Pra + A	1769	59,0 (11,2)	21 / 79	26 (46)	132 (7,5)
C + A	1765	59,8 (11,6)	24 / 76	25 (47)	124 (7,0)
AKS gesamt					
Pra + A	6813	60,9 (11,2)	25 / 75	35 (117 ^d)	410 (6,0)
C + A	6795	60,9 (11,4)	27 / 73	34 (42)	394 (5,8)
<p>a: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population).</p> <p>b: Die Auswertung beruht auf einer um < 3 % geringeren Anzahl an Patienten im Vergleich zur ITT-Population. Die Daten für die ITT-Population lagen nicht vor.</p> <p>c: Studienabbrüche wegen UE wurden gesondert aufgeführt.</p> <p>d: Die auffällig hohe SD lässt sich durch einen extrem großen Wert eines einzelnen Patienten erklären, der ca. 365 Tage nach Symptombeginn randomisiert wurde. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen Zahlenfehler (Doppeleingabe der Zahl 8 bei einem Wert von 8830,25 h).</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; ITT: Intention to treat; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Abbrecher; Pra: Prasugrel; SD: Standardabweichung; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich.</p>					

Tabelle 48: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI

		N ^a	Anzahl der Patienten mit Verabreichung der Aufsättigungsdosis zum angegebenen Zeitpunkt (%)		
			Vor der PCI	Während der PCI ^b	Nach der PCI
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
STEMI	Pra + A	1401	396 (28,3)	993 (70,9)	12 (0,9)
	C + A	1361	367 (27,0)	980 (72,0)	14 (1,0)
AKS gesamt	Pra + A	5325	1382 (26,0)	3894 (73,1)	49 (0,9)
	C + A	5259	1316 (25,0)	3895 (74,1)	48 (0,9)
Studienpopulation					
STEMI	Pra + A	1691	455 (26,9)	1221 (72,2)	15 (0,9)
	C + A	1687	453 (26,9)	1213 (71,9)	21 (1,2)
AKS gesamt	Pra + A	6656	1712 (25,7)	4881 (73,3)	63 (1,0)
	C + A	6610	1658 (25,1)	4884 (73,9)	68 (1,0)
a: Anzahl der ausgewerteten Patienten. b: Inklusive Patienten, die die Aufsättigungsdosis bis 1h nach Verlassen des Katheterlabors erhielten. A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.					

Tabelle 49: Art der Intervention im Rahmen der PCI

		Anzahl der Patienten mit einer entsprechenden Behandlung (%)				
		N ^a	mit Stent	DES ^b	BMS	Kein Stent
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese						
STEMI	Pra + A	1417	1346 (95,0)	488 (34,4)	920 (64,9)	71 (5,0)
	C + A	1379	1322 (95,9)	458 (33,2)	895 (64,9)	57 (4,1)
AKS gesamt	Pra + A	5366	5134 (95,7)	2543 (47,4)	2841 (52,9)	232 (4,3)
	C + A	5315	5112 (96,2)	2563 (48,2)	2795 (52,6)	203 (3,8)
Studienpopulation						
STEMI	Pra + A	1711	1624 (94,9)	584 (34,1)	1118 (65,3)	87 (5,1)
	C + A	1714	1633 (95,3)	574 (33,5)	1102 (64,3)	81 (4,7)
AKS gesamt	Pra + A	6715	6422 (95,6)	3185 (47,4)	3557 (53,0)	293 (4,4)
	C + A	6698	6422 (95,9)	3198 (47,8)	3544 (52,9)	276 (4,1)
<p>a: Anzahl der ausgewerteten Patienten.</p> <p>b: Die Anzahl von DES und BMS kann zusammengenommen mehr als 100 % aller eingesetzten Stents betragen, da im Rahmen der Studie auch mehr als 1 Stent gleichzeitig eingesetzt werden konnte.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; BMS: Bare metal stent (unbeschichteter Metallstent); C: Clopidogrel; DES: Drug eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent); PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>						

Tabelle 50: Gefäßerkrankungen in der Anamnese^a

	N ^b	Gefäßerkrankungen in der Anamnese n (%) ^c
< 75 Jahre, ≥ 60kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese		
STEMI		
Pra + A	1452	350 (24,1)
C + A	1414	330 (23,3)
AKS gesamt		
Pra + A	5421	2090 (38,6)
C + A	5383	2044 (38,0)
Studienpopulation		
STEMI		
Pra + A	1769	478 (20,0)
C + A	1765	475 (26,9)
AKS gesamt		
Pra + A	6813	2907 (42,7)
C + A	6795	2848 (41,9)
<p>a: Gefäßerkrankungen in der Anamnese wurden definiert als eines der folgenden Kriterien: periphere Arterienerkrankung, Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader, vorherige > 50 % Stenose der Koronararterie, Anamnese einer chronisch stabilen oder instabilen Angina, vorheriger Myokardinfarkt oder Schlaganfall / TIA. Patienten mit einem vorherigen Schlaganfall und TIA sind in der Auswertung < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese nicht enthalten.</p> <p>b: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population).</p> <p>c: Die Prozentangaben wurden bezogen auf die Anzahl N der Patienten selbst berechnet.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; ITT: Intention to treat; n: randomisierte Patienten mit einer Vorerkrankung; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>		

Tabelle 51: Gesamtmortalität

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	11 (0,8)	0,49 (0,24; 1,00)	0,046 ^a
	C + A	1414	22 (1,6)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	32 (0,6)	0,88 (0,54; 1,41)	0,586	
C + A	5383	36 (0,7)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	24 (1,7)	0,69 (0,41; 1,16)	0,154
	C + A	1414	34 (2,4)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	85 (1,6)	0,95 (0,70; 1,27)	0,718	
C + A	5383	89 (1,7)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1452	31 (2,1)	0,84 (0,52; 1,35)	0,463
	C + A	1414	36 (2,6)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	101 (1,9)	1,03 (0,78; 1,37)	0,817	
C + A	5383	97 (1,8)			
Studienpopulation					
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1769	58 (3,3)	0,76 (0,54; 1,07)	0,113
	C + A	1765	76 (4,3)		
	AKS gesamt				
Pra + A	6813	188 (2,8)	0,95 (0,78; 1,16)	0,639	
C + A	6795	197 (2,9)			
a: Die berichteten Werte für KI und p-Wert sind inkonsistent, d. h. führen zu unterschiedlichen qualitativen Aussagen. A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.					

Tabelle 52: Kardiovaskuläre Mortalität^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	11 (0,8)	0,53 (0,26; 1,12)	0,090
	C + A	1414	20 (1,4)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	29 (0,5)	0,92 (0,56; 1,53)	0,751	
C + A	5383	31 (0,6)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	20 (1,4)	0,75 (0,42; 1,34)	0,324
	C + A	1414	26 (1,8)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	64 (1,2)	0,96 (0,68; 1,35)	0,817	
C + A	5383	66 (1,2)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1452	23 (1,6)	0,83 (0,47; 1,44)	0,503
	C + A	1414	27 (1,9)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5421	73 (1,4)	1,05 (0,76; 1,46)	0,776	
C + A	5383	69 (1,3)			
Studienpopulation					
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1769	43 (2,4)	0,74 (0,50; 1,09)	0,129
	C + A	1765	58 (3,3)		
	AKS gesamt				
Pra + A	6813	133 (2,0)	0,89 (0,70; 1,12)	0,307	
C + A	6795	150 (2,2)			
a: Tod aufgrund einer dokumentierten kardiovaskulären Ursache. Zusätzlich Todesfälle, die nicht eindeutig als nicht kardial zugeordnet werden konnten.					
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.					

Tabelle 53: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällig)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate ärztliche Diagnose n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate klinisch auffällig n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese								
30 Tage	STEMI							
	Pra + A	1452	69 (4,8)	0,66 (0,49; 0,90)	9 (0,6)	0,35 (0,16; 0,75)	8 (0,6)	0,35 (0,16; 0,79)
	C + A	1414	101 (7,1)	0,007	25 (1,8)	0,005	22 (1,6)	0,008
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	238 (4,4)	0,70 (0,59; 0,82)	49 (0,9)	0,55 (0,39; 0,78)	28 (0,5)	0,40 (0,26; 0,61)
C + A	5383	337 (6,3)	< 0,001	88 (1,6)	< 0,001	70 (1,3)	< 0,001	
360 Tage	STEMI							
	Pra + A	1452	90 (6,2)	0,70 (0,53; 0,92)	24 (1,7)	0,58 (0,35; 0,96)	20 (1,4)	0,52 (0,30; 0,90)
	C + A	1414	124 (8,8)	0,009	40 (2,8)	0,031	37 (2,6)	0,017
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	335 (6,2)	0,71 (0,61; 0,81)	101 (1,9)	0,63 (0,49; 0,80)	72 (1,3)	0,53 (0,40; 0,71)
C + A	5383	466 (8,7)	< 0,001	159 (3,0)	< 0,001	133 (2,5)	< 0,001	
Studienende	STEMI							
	Pra + A	1452	94 (6,5)	0,72 (0,55; 0,94)	26 (1,8)	0,58 (0,36; 0,95)	22 (1,5)	0,54 (0,32; 0,92)
	C + A	1414	126 (8,9)	0,014	43 (3,0)	0,027	39 (2,8)	0,020
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	345 (6,4)	0,71 (0,61; 0,81)	106 (2,0)	0,62 (0,49; 0,79)	77 (1,4)	0,54 (0,41; 0,71)
C + A	5383	480 (8,9)	< 0,001	169 (3,1)	< 0,001	142 (2,6)	< 0,001	

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Nicht tödliche Myokardinfarkte (mit Enzymwerten / ärztliche Diagnose / klinisch auffällig) (Fortsetzung)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate ärztliche Diagnose n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Gesamtrate klinisch auffällig n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Studienpopulation								
Studienende	STEMI							
	Pra + A	1769	118 (6,7)	0,75 (0,59; 0,95)	33 (1,9)	0,63 (0,41; 0,97)		
	C + A	1765	156 (8,8)	0,016	52 (3,0)	0,034		
	AKS gesamt							
	Pra + A	6813	475 (7,0)	0,76 (0,67; 0,85)	158 (2,3)	0,68 (0,56; 0,84)		
	C + A	6795	620 (9,1)	< 0,001	229 (3,4)	< 0,001		
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.								

Tabelle 54: Nicht tödlicher Schlaganfall^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	5 (0,3)	0,49 (0,17; 1,42)	0,177
	C + A	1414	10 (0,7)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	8 (0,2)	0,49 (0,21; 1,15)	0,093
C + A	5383	16 (0,3)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	13 (0,9)	1,05 (0,48; 2,30)	0,902
	C + A	1414	12 (0,9)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	28 (0,5)	0,68 (0,42; 1,09)	0,107
C + A	5383	41 (0,8)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1452	13 (0,9)	1,05 (0,48; 2,30)	0,902
	C + A	1414	12 (0,9)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	31 (0,6)	0,70 (0,44; 1,11)	0,124
C + A	5383	44 (0,8)			
Studienpopulation					
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1769	21 (1,2)	1,10 (0,59; 2,04)	0,770
	C + A	1765	19 (1,1)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	61 (0,9)	1,02 (0,71; 1,45)	0,930
C + A	6795	60 (0,9)			
a: Der akute Beginn eines neuen persistierenden neurologischen Defizits, welches > 24 h andauerte. CT oder MRI wurde dringend empfohlen (zur Unterstützung des klinischen Bilds). Der nicht tödliche Schlaganfall wurde auf Basis der vorliegenden Aufnahmen als ischämisch oder hämorrhagisch klassifiziert. Ohne Aufnahmen erfolgte die Einstufung als „unbestimmte Ursache“.					
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; CT: Computertomografie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRI: Magnetic Resonance Imaging; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.					

Tabelle 55: Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	14 (1,0)	0,50 (0,26; 0,96)	0,033
	C + A	1414	27 (1,9)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	40 (0,7)	0,46 (0,32; 0,68)	< 0,001
C + A	5383	85 (1,6)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	27 (1,9)	0,62 (0,38; 1,01)	0,051
	C + A	1414	42 (3,0)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	109 (2,0)	0,63 (0,50; 0,80)	< 0,001
C + A	5383	170 (3,2)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1452	29 (2,0)	0,64 (0,40; 1,02)	0,056
	C + A	1414	44 (3,1)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	114 (2,1)	0,62 (0,49; 0,79)	< 0,001
C + A	5383	181 (3,4)			
Studienpopulation					
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1769	38 (2,2)	0,70 (0,46; 1,06)	0,087
	C + A	1765	54 (3,1)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	156 (2,3)	0,66 (0,54; 0,81)	< 0,001
C + A	6795	233 (3,4)			
<p>a: PCI oder koronare Bypassoperation bei wiederkehrender Ischämie, die nach Einschätzung des Untersuchers nicht elektiv war und nicht für mehr als 24 h aufgeschoben werden konnte. Der Eingriff musste das Gefäß bzw. die Gefäße einschließen, die bei der initialen PCI dilatiert wurden.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>					

Tabelle 56: Weitere Revaskularisierungen (durch den behandelnden Arzt erhoben): Studienpopulation am Studienende

Population Vergleich	N	Koronare Revaskularisierung n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert
STEMI							
Pra + A	1769	353 (20,0)	0,89 (0,77;1,03); 0,108	89 (5,0)	0,74 (0,57; 0,98); 0,035	28 (1,6)	0,62 (0,39; 0,99); 0,042
C + A	1765	391 (22,2)		118 (6,7)		45 (2,6)	
AKS gesamt							
Pra + A	6813	1219 (17,9)	0,91 (0,84; 0,98); 0,012	379 (5,6)	0,89 (0,78; 1,03); 0,109	134 (2,0)	0,72 (0,57; 0,89); 0,003
C + A	6795	1331 (19,6)		422 (6,2)		186 (2,7)	
Population Vergleich	N	Nicht dringliche Revaskularisierung initial behandelte Koronargefäße n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Revaskularisierung nicht initial behandelte Koronargefäße n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Dringliche Revaskularisierung n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI)^a; p-Wert
STEMI							
Pra + A	1769	64 (3,6)	0,79 (0,57;1,10); 0,167	269 (15,2)	0,94 (0,80; 1,12); 0,498	58 (3,3)	0,71 (0,51; 1,01); 0,052
C + A	1765	80 (4,5)		283 (16,0)		80 (4,5)	
AKS gesamt							
Pra + A	6813	261 (3,8)	1,02 (0,86; 1,22); 0,793	879 (12,90)	0,94 (0,85; 1,03); 0,151	260 (3,8)	0,79 (0,67; 0,93); 0,002
C + A	6795	255 (3,8)		935 (13,8)		335 (4,9)	
a: Eigene Berechnung; Odds-Ratio und asymptotisches KI.							
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt.							

Tabelle 57: Kombiniertes Endpunkt (mit unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes): kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate (MI mit Enzymen) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI ärztliche Diagnose) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI klinisch auffällig) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese								
30 Tage	STEMI							
	Pra + A	1452	83 (5,7)	0,64 (0,49; 0,84)	20 (1,4)	0,38 (0,23; 0,64)	23 (1,6)	0,45 (0,28; 0,75)
	C + A	1414	125 (8,8)	0,001 ^a	51 (3,6)	< 0,001 ^a	49 (3,5)	0,001 ^a
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	269 (5,0)	0,70 (0,60; 0,82)	77 (1,4)	0,59 (0,44; 0,78)	63 (1,2)	0,54 (0,40; 0,74)
	C + A	5383	377 (7,0)	<0,001 ^a	129 (2,4)	< 0,001 ^a	114 (2,1)	< 0,001 ^a
360 Tage	STEMI							
	Pra + A	1452	117 (8,1)	0,74 (0,58; 0,94)	47 (3,2)	0,60 (0,42; 0,87)	50 (3,4)	0,70 (0,49; 1,01)
	C + A	1414	152 (10,8)	0,013 ^a	75 (5,3)	0,006 ^a	69 (4,9)	0,052
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	414 (7,6)	0,73 (0,65; 0,83)	167 (3,1)	0,65 (0,54; 0,80)	160 (3,0)	0,69 (0,57; 0,85)
	C + A	5383	552 (10,3)	< 0,001 ^a	251 (4,7)	< 0,001 ^a	227 (4,2)	< 0,001 ^a
Studienende	STEMI							
	Pra + A	1452	123 (8,5)	0,76 (0,60; 0,96)	51 (3,5)	0,63 (0,44; 0,89)	55 (3,8)	0,74 (0,52; 1,05)
	C + A	1414	155 (11,0)	0,023 ^a	78 (5,5)	0,009 ^a	72 (5,1)	0,085
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	433 (8,0)	0,75 (0,66; 0,84)	181 (3,3)	0,68 (0,56; 0,82)	176 (3,3)	0,72 (0,59; 0,88)
	C + A	5383	569 (10,6)	< 0,001 ^a	264 (4,9)	< 0,001 ^a	240 (4,5)	0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Kombiniertes Endpunkt (mit unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes): kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall (Fortsetzung)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate (MI mit Enzymen) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI ärztliche Diagnose) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert	Rate (MI klinisch auffällig) n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI) p-Wert
Studienpopulation								
30 Tage	STEMI							
	Pra + A	1769	115 (6,5)	0,72 (0,55; 0,90) ^b				
	C + A	1765	166 (9,4)					
	AKS gesamt							
Pra + A	6813	389 (5,7)	0,81 (0,72; 0,91)					
C + A	6795	502 (7,4)						
360 Tage	STEMI							
	Pra + A	1769	166 (9,4)	0,81 (0,67; 0,97) ^b				
	C + A	1765	211 (12,0)					
	AKS gesamt							
Pra + A	6813	615 (9,0)	0,85 (0,77; 0,93) ^b					
C + A	6795	749 (11,0)	< 0,001					
Studienende	STEMI							
	Pra + A	1769	174 (9,8)	0,79 (0,65; 0,97)				
	C + A	1765	216 (12,2)		0,019 ^c			
	AKS gesamt							
Pra + A	6813	643 (9,4)	0,81 (0,73; 0,90)					
C + A	6795	781 (11,5)	< 0,001 ^c					
a: Log-rank Test. b: Werte aus Grafik abgelesen. c: Gehan-Wilcoxon.								
A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkte; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreicht haben; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.								

Tabelle 58: Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses^a

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	5 (0,3)	0,97 (0,28; 3,35)	0,962
	C + A	1414	5 (0,4)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	32 (0,6)	1,33 (0,78; 2,25)	0,293
C + A	5383	24 (0,5)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	21 (1,5)	0,65 (0,38; 1,14)	0,131
	C + A	1414	31 (2,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	138 (2,6)	0,92 (0,73; 1,16)	0,490
C + A	5383	149 (2,8)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1452	23 (1,6)	0,62 (0,37; 1,04)	0,067
	C + A	1414	36 (2,6)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	142 (2,6)	0,87 (0,70; 1,09)	0,234
C + A	5383	162 (3,0)			
Studienpopulation					
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1769	31 (1,8)	0,73 (0,46; 1,16)	0,184
	C + A	1765	42 (2,4)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	184 (2,7)	0,90 (0,74; 1,10)	0,323
C + A	6795	203 (3,0)			
<p>a: Re-Hospitalisierung wurde definiert als medizinische Versorgung inkl. Übernachtung in einer stationären medizinischen Einrichtung. Nicht berücksichtigt wurden Aufenthalte, die nur zur Evaluation und Entlassung aus einer Notfalleinheit führten, ohne dass Anzeichen eines ischämischen Ereignisses vorlagen.</p> <p>Eine Re-Hospitalisierung aufgrund von Symptomen einer Myokardischämie im Ruhezustand beinhaltete mindestens 1 der folgenden Anzeichen: neue ST-Segmentabweichung von ≥ 1 mm oder Durchführung einer PCI oder koronaren Bypassoperation während desselben Krankenhausaufenthaltes. Diese Kriterien waren erfüllt, wenn die Einweisung aufgrund einer Myokardischämie zum Transfer in eine andere Institution zur Revaskularisierung ohne zwischenzeitliche Entlassung führte. Geplante Re-Hospitalisierungen zur Durchführung einer weiteren PCI, die während der Index-Hospitalisierung terminiert wurden, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; PCI: perkutane Koronarintervention; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>					

Tabelle 59: Blutungsereignisse – STEMI- Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese

Ausgewertete Population	Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen n (%)	Rate hämorrhagische UE ^a n (%)	Rate hämorrhagische SUE ^a n (%)
Erhebungszeitpunkt			Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^b); p-Wert	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^b); p-Wert
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	32 (2,2)	219 (15,3)	29 (2,0)
	C + A	1396	34 (2,4)	178 (12,8)	22 (1,6)
			0,91 (0,56; 1,48); 0,715	1,23; 0,053 ^c	1,29; 0,372 ^c
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	109 (2,0)	875 (16,2)	111 (2,1)
C + A	5337	85 (1,6)	699 (13,1)	81 (1,5)	
		1,27 (0,96; 1,69); 0,098	1,29; <0,001 ^d	1,36; 0,034 ^e	
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	55 (3,8)	376 (26,2)	66 (4,6)
	C + A	1396	46 (3,3)	268 (19,2)	43 (3,1)
			1,16 (0,78; 1,71); 0,460	1,50; <0,001 ^c	1,52; 0,035 ^c
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	194 (3,6)	1451 (26,9)	254 (4,7)
C + A	5337	150 (2,8)	1087 (20,4)	176 (3,3)	
		1,29 (1,04; 1,59); 0,020	1,44 (1,32; 1,58); <0,001 ^d	1,45 (1,19; 1,76); <0,001 ^e	
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1434	58 (4,0)	382 (26,6)	68 (4,7)
	C + A	1396	48 (3,4)	278 (19,9)	47 (3,4)
			1,17 (0,80; 1,72); 0,419	1,46; <0,001 ^c	1,43; 0,064 ^c
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	208 (3,9)	1489 (27,6)	274 (5,1)
C + A	5337	155 (2,9)	1111 (20,8)	185 (3,5)	
		1,34 (1,09; 1,64); 0,006	1,45 (1,33; 1,59); <0,001 ^d	1,49 (1,23; 1,80); <0,001 ^e	

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Blutungsereignisse – STEMI- Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (Fortsetzung)

a: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftritt.
b: Asymptotisches KI, selbst berechnet (nur für AKS gesamt).
c: p-Wert: 2-seitiger χ^2 -Test. Odds-Ratio mit SAS FREQ.
d: p-Wert und Odds-Ratio wurden mittels logistischer Regressionsanalyse ermittelt (Kovariablen: Term, Behandlung, Länge der Risikoperiode).
e: p-Wert: 2-seitiger CMH-Assoziationstest mit der klinischen Präsentation, IA / NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktoren. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; CABG: Coronary Artery Bypass Graft (koronare Bypassoperation); C: Clopidogrel; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 60: Blutungsereignisse – STEMI-Studienpopulation

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Rate hämorrhagische UE ^c n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^d); p-Wert	Rate hämorrhagische SUE ^c n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI ^d); p-Wert
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1740		304 (17,5)	45 (2,6)
	C + A	1736		243 (14,0)	42 (2,4)
				1,30; 0,005 ^e	1,07; 0,753 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741		1235 (18,3)	183 (2,7)
C + A	6716		965 (14,4)	135 (2,0)	
			1,34; <0,001 ^g	1,36; 0,007 ^g	
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1740		499 (28,7)	97 (5,6)
	C + A	1736		366 (21,1)	77 (4,4)
				1,51; <0,001 ^e	1,27; 0,124 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741		1968 (29,2)	397 (5,9) ^h
C + A	6716		1467 (21,8)	280 (4,2)	
			1,48 (1,36; 1,60); <0,001 ^g	1,44 (1,23; 1,68); <0,001 ^g	
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1740	83 (4,8)	511 (29,4)	95 (5,5)
	C + A	1736	77 (4,4)	381 (22,0)	81 (4,7)
			1,08 (0,79; 1,47); 0,649	1,48; <0,001 ^e	1,18; 0,286 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741	303 (4,5)	2023 (30,0)	397 (5,9) ^h
C + A	6716	231 (3,4)	1501 (22,4)	276 (4,1)	
		1,31 (1,11; 1,56); 0,002	1,49 (1,38; 1,61); <0,001 ^g	1,46 (1,25; 1,71); <0,001 ^g	

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Blutungsereignisse – STEMI-Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Diese Auswertung basiert auf der „at-risk“-Population: Patienten, die das Medikament zu sich nahmen oder wahrscheinlich noch unter dem Effekt der Studienmedikation standen.

b: Eigene Berechnung: Odds-Ratio (asymptotisches KI, exakter Fisher-Test).

c: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftritt.

d: Asymptotisches KI, selbst berechnet (nur für AKS gesamt).

e: p-Wert: 2-seitiger χ^2 -Test. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

f: p-Wert und Odds-Ratio wurden mittels logistischer Regressionsanalyse ermittelt (Kovariablen: Term, Behandlung, Länge der Risikoperiode).

g: p-Wert: 2-seitiger CMH-Assoziationstest mit der klinischen Präsentation, IA / NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktoren. Odds-Ratio mit SAS FREQ.

h: Nach den Angaben aus dem Studienbericht traten in der „at-risk“-Population und in der Auswertung, die unabhängig von etwaigen Unterbrechungen der Aufnahme der Studienmedikation bei Patienten mit AKS bis zum Studienende durchgeführt wurde, gleich viele hämorrhagische SUE auf (397 vs. 276 Ereignisse). Zu erwarten wären hier höhere Werte in der Auswertung, die alle Ereignisse unabhängig von einer Unterbrechung der Studienmedikation einschloss. In der für das IQWiG durchgeführten Auswertung traten nach 360 Tagen 397 vs. 280 Ereignisse bei Patienten mit AKS auf. Zu erwarten wären hier weniger Ereignisse, da die Therapiedauer kürzer war. Die Anzahl der Ereignisse im Studienbericht sind möglicherweise nicht korrekt.

A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; CABG: Coronary Artery Bypass Graft (koronare Bypassoperation); C: Clopidogrel; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; HR: Hazard-Ratio; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 61: Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen – STEMI- Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese

Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Lebensbedrohliche Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	Tödliche Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^a	Intrakranielle Blutungen n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^a
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	10 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	C + A	1396	5 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,1)
			1,94 (0,67; 5,69); 0,216	0,00 (k. A.); 0,493	0,00 (k. A.); 0,493
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	26 (0,5)	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
C + A	5337	16 (0,3)	2 (< 0,1)	3 (0,1)	
		1,61(0,86; 2,99); 0,133	0,99 (0,14; 7,03); >0,999	0,33 (0,03; 3,17); 0,372	
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	17 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	C + A	1396	9 (0,6)	2 (0,1)	2 (0,1)
			1,83 (0,82; 4,11); 0,135	0,00 (k. A.); 0,243	0,00 (k. A.); 0,243
	AKS gesamt				HR (95 %-KI); p-Wert
	Pra + A	5390	57 (1,1)	5 (0,1)	6 (0,1)
C + A	5337	37 (0,7)	4 (0,1)	13 (0,2)	
		1,53 (1,01; 2,32); 0,042	1,24 (0,33; 4,61); >0,999	0,46 (0,18; 1,21); 0,108	
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1434	20 (1,4)	2 (0,1)	1 (0,1)
	C + A	1396	9 (0,6)	2 (0,1)	2 (0,1)
			2,16 (0,98; 4,73); 0,050	0,97 (0,14; 6,92); >0,999	0,49 (0,04; 5,37); 0,620
	AKS gesamt			HR (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Pra + A	5390	64 (1,2)	8 (0,2)	9 (0,2)
C + A	5337	37 (0,7)	4 (0,1)	13 (0,2)	
		1,72 (1,15; 2,58); 0,008	1,98 (0,60; 6,57); 0,256	0,69 (0,30; 1,62); 0,393	

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Lebensbedrohliche TIMI-Blutungen, tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen – STEMI- Patienten < 75 Jahre, \geq 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (Fortsetzung)

A: Acetylsalicylsäure; AKS: Akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; HR: Hazard-Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt.

a: Eigene Berechnung; OR (asymptotisches Konfidenzintervall); p-Werte: Fishers exakter Test.

Tabelle 62: Neoplasien SUE^{a, b}

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI)	p-Wert ^c
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	1 (0,1)	0,49 (0,04; 5,37) ^d	0,620 ^d
	C + A	1396	2 (0,1)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5390	3 (0,1)	0,50 (0,12; 1,98) ^d	0,341 ^d	
C + A	5337	6 (0,1)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	18 (1,3)	1,17 (0,59; 2,33) ^d	0,654
	C + A	1396	15 (1,1)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5390	64 (1,2)	1,35 (0,93; 1,97)	0,117	
C + A	5337	47 (0,9)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1434	26 (1,8)	1,41 (0,77; 2,59) ^d	0,260
	C + A	1396	18 (1,3)		
	AKS gesamt				
Pra + A	5390	75 (1,4)	1,40 (0,99; 2,00)	0,059	
C + A	5337	53 (1,0)			

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Neoplasien SUE^{a, b} (Fortsetzung)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI)	p-Wert ^c
Studienpopulation					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1740	3 (0,2)		
	C + A	1736	3 (0,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741	10 (0,2)	1,11	0,825
	C + A	6716	9 (0,1)		
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1740	23 (1,3)	1,04	0,887
	C + A	1736	22 (1,3)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741	92 (1,4)	1,42 (1,03; 1,95)	0,032
	C + A	6716	65 (1,0)		
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1740	33 (1,9)	1,22	0,440
	C + A	1736	27 (1,6)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741	105 (1,6)	1,42 (1,05; 1,92)	0,021
	C + A	6716	74 (1,1)		
<p>a: MedDRA-Kodierung; SOC „Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cystis and polyps)“.</p> <p>b: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftrat.</p> <p>c: p-Wert: 2-seitiger CMH-Assoziationstest mit der klinischen Präsentation, IA / NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktoren. Odds-Ratio mit SAS FREQ.</p> <p>d: Eigene Berechnung: OR (asymptotisches Konfidenzintervall); p-Werte: Fishers exakter Test.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; SOC: System Organ Class; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>					

Tabelle 63: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate UE ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR; p-Wert ^b	Gesamtrate SUE ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR; p-Wert ^b	Studienabbruch wegen UE n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^c
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	869 (60,6)	142 (9,9)	18 (1,3)
	C + A	1396	863 (61,8)	122 (8,7)	29 (2,1)
			0,95; 0,506	1,15; 0,287	0,60 (0,33; 1,08); 0,087
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	3143 (58,3)	440 (8,2)	66 (1,2)
C + A	5337	3146 (59,0)	442 (8,3)	81 (1,5)	
		0,97; 0,494	0,98; 0,813	0,80 (0,58; 1,11); 0,189	
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	1148 (80,1)	336 (23,4)	82 (5,7)
	C + A	1396	1108 (79,4)	320 (22,9)	69 (4,9)
			1,04; 0,650	1,03; 0,749	1,17 (0,84; 1,62); 0,359
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	4217 (78,2)	1197 (22,2)	277 (5,1)
C + A	5337	4169 (78,1)	1188 (22,3)	255 (4,8)	
		1,01; 0,887	1,00; 0,943	1,08 (0,91; 1,29); 0,392	
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1434	1177 (82,1)	365 (25,5)	89 (6,2)
	C + A	1396	1125 (80,6)	343 (24,6)	80 (5,7)
			1,10; 0,309	1,05; 0,588	1,09 (0,80; 1,49); 0,593
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	4293 (79,7)	1276 (23,7)	314 (5,8)
C + A	5337	4232 (79,3)	1261 (23,6)	293 (5,5)	
		1,02; 0,662	1,00; 0,963	1,07 (0,90; 1,25); 0,455	

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE (Fortsetzung)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate UE ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR; p-Wert ^c	Gesamtrate SUE ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^c	Studienabbruch wegen UE n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^d
Studienpopulation					
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1740	1442 (82,9)	442 (25,4)	129 (7,4)
	C + A	1736	1436 (82,7)	439 (25,3)	108 (6,2)
			1,01; 0,904	1,01; 0,938	1,21 (0,93; 1,57); 0,163
	AKS gesamt				
	Pra + A	6741	5441 (80,7)	1665 (24,7)	485 (7,2)
C + A	6716	5403 (80,5)	1629 (24,3)	424 (6,1)	
			1,02 (0,95; 1,11); 0,549	1,15 (1,01; 1,32); 0,042	
<p>a: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Aufnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftrat.</p> <p>b: SAS FREQ und p-Wert aus dem χ^2-Test.</p> <p>c: p-Wert: 2-seitiger χ^2-Test. p-Wert und OR bei Patienten mit AKS wurden adjustiert für die klinische Präsentation, IA / NSTEMI vs. STEMI, als Stratifizierungsfaktor mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>A: Acetylsalicylsäure; AKS: akutes Koronarsyndrom; C: Clopidogrel; IA / NSTEMI: instabile Angina / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; SAS: Statistical Analysis System; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

11.07.2011

Tabelle 64: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte , signifikante Blutungen sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit STEMI (Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese)

Erhebungszeitpunkt (Tage)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (mit Enzymwerten)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (ärztliche Diagnose)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (klinisch auffällig)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)
	Pra + A	C + A			Pra + A	C + A			Pra + A	C + A		
30	4,8	7,1	-2,3	0,7	0,6	1,8	-1,2	0,3	0,6	1,6	-1,0	0,4
360	6,2	8,8	-2,6	0,7	1,7	2,8	-1,1	0,6	1,4	2,6	-1,2	0,5
464 (Studienende)	6,5	8,9	-2,4	0,7	1,8	3,0	-1,2	0,6	1,5	2,8	-1,3	0,5
Erhebungszeitpunkt (Tage)	Ereignisraten (%) signifikante Blutungen		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) Hämorrhagische SUE		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)			Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)
	Pra + A	C + A			Pra + A	C + A						
30	2,2	2,4	-0,2	0,9	2,6	2,4	0,2	1,1				
360	3,8	3,3	0,5	1,2	5,6	4,4	1,2	1,3				
464 (Studienende)	4,0	3,4	0,6	1,2	5,5	4,7	0,8	1,2				

A: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; MI: Myokardinfarkt; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke.

Anhang F – Definition Myokardinfarkte in der TRITON-Studie

Die Definition eines Myokardinfarktes wurde anhand der Standarddefinition des ACC angepasst und war abhängig vom klinischen Zeitpunkt des Ereignisses im Bezug zum auftretenden Syndrom und kardiovaskulären Eingriffen.

Ein periprozedurales Ereignis musste sich vom Indexereignis unterscheiden. Wenn ein ischämischer Biomarker zu Beginn des vermuteten Ereignisses erhöht war, musste ein Abfall dieses Biomarkers vor dem Beginn des vermuteten Ereignisses nachgewiesen werden und der nachfolgende Höchstmesswert um das 1,5-Fache über dem Wert vor dem Beginn des Ereignisses liegen.

Biomarkerwerte für die Diagnose eines Myokardinfarkts waren abhängig vom Bezug zum kardialen Eingriff:

- Wenn das vermutete Ereignis innerhalb von 48 h nach einer PCI auftrat, mussten die CK-MB-Werte von ≥ 2 Proben beim > 3 -Fachen der oberen Normgrenze liegen. Symptome mussten nicht vorliegen.

Änderung des Protokolls am 10.01.2006: Auch ein CK-MB-Wert > 5 -Fache der oberen Normgrenze in 1 Probe war ausreichend, wenn es die letzte verfügbare Probe war und ≥ 12 h nach der PCI abgenommen wurde. (Diese Änderung betraf nur die durch das klinische Endpunktskomitee adjudizierten periprozeduralen nicht tödlichen Myokardinfarkte innerhalb von 48 h nach einer PCI. Die Kriterien für die durch die behandelnden Ärzte identifizierten nicht tödlichen Myokardinfarkte blieben unverändert).

- Wenn das vermutete Ereignis innerhalb von 48 h nach einer koronaren Bypassoperation auftrat, musste der CK-MB-Wert 1 Probe beim > 10 -Fachen der oberen Normgrenze liegen. Symptome mussten nicht vorliegen.
- Wenn das vermutete Ereignis nicht innerhalb von 48 h nach einer PCI oder koronaren Bypassoperation auftrat, wurde ein Myokardinfarkt diagnostiziert, wenn der Patient CK-MB- oder kardiale Troponinwerte aufwies, die über der oberen Normgrenze lagen, und entweder Brustschmerzen von ≥ 20 min auftraten oder eine ST-Segment-Abweichung von ≥ 1 mm im EKG festgestellt wurde.

Das Auftreten neuer Q-Wellen im EKG, die sich von einem vorherigen Ereignis unterschieden, oder pathologische Evidenz (wie etwa Autopsien) die einen neuen Myokardinfarkt aufzeigte, der sich von einem vorherigen Ereignis unterschied, wurde als angemessene Evidenz für einen Myokardinfarkt bewertet. Dies galt auch für ST-Segment-Erhöhungen, die ≥ 20 min andauerten und mit ischämischen Brustschmerzen oder einer hämodynamischen Dekompensation einhergingen.

5 Hauptkriterien für die Diagnose eines nicht tödlichen Myokardinfarktes wurden angewendet:

- 1) ST-Erhöhung oder wiederkehrende ST-Segmenterhöhung UND eines der folgenden Kriterien: ischämische Brustschmerzen ≥ 20 min Dauer oder eine hämodynamische Dekompensation.
- 2) Spontane CK-MB oder Troponin-Werte über der oberen Normgrenze UND eines der folgenden Kriterien: ischämische Brustschmerzen (oder Angina äquivalent) ≥ 20 min Dauer oder eine ST-Segment-Abweichung von ≥ 1 mm in 1 oder mehreren Ableitungen.
- 3) CK-MB > 3 x der oberen Normgrenze in ≥ 2 Proben nach einer PCI oder CK-MB > 5 x der oberen Normgrenze in 1 Probe, wenn es die letzte verfügbare Probe war und ≥ 12 h nach der PCI abgenommen wurde.
- 4) CK-MB > 10 x der oberen Normgrenze in 1 Probe nach einer koronaren Bypassoperation.
- 5) Neue Q-Wellen $\geq 0,04$ Sekunden oder pathologisch unterscheidbar zu einem vorherigen Myokardinfarkt.

Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

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

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wille, Hans	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Erdmann, Erland	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist/war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.