

# **Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom**

## **Berichtsplan**

Auftrag A09-02  
Version 1.0  
Stand: 21.06.2010

# 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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Projektbearbeitung .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans .....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>7</b>
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	7
4.1.4 Studientypen .....	9
4.1.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	10
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>10</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	11
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>12</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	12
4.4.2 Meta-Analysen.....	12
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	13
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>15</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-metal stent (unbeschichteter Metallstent)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DES	Drug-eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent)
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UE	Unerwünschtes Ereignis

## 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 andererseits von der instabilen Angina pectoris 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 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 Überlebenschancen 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 keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die 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].

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 [17,18]. Aus der Hemmung der Thrombozyten, die eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen und daraus resultierenden 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.

Das Nutzen- bzw. Schadenspotenzial von Clopidogrel plus ASS beim akuten Koronarsyndrom wurde bereits vom IQWiG bewertet [19]. Hierbei ergab sich u. a. ein Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus 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 plus ASS. Ein Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus 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 plus 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 [20,21]. 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 [8,22]. 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 [20,21].

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 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. Die Ergebnisse werden getrennt für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung bzw. für Patienten mit einem ST-Streckenhebungsinfarkt 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 sind externe Sachverständige eingebunden.

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. Davon unabhängig bestand im Rahmen des Anhörungsprozesses zum Berichtsplan die Möglichkeit zur Stellungnahme seitens interessierter Patientenvertreter. Es wurde jedoch keine Stellungnahme seitens einer Patientenvertreterorganisation eingereicht.

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.

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

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung (siehe Abschnitt 4.1 und Tabelle 1) wurden hinsichtlich der zulassungskonformen Behandlung von Patienten  $\geq 75$  Jahre angepasst.
- In Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ wurde die maximal empfohlene Therapiedauer für Prasugrel eingefügt.

- Ergänzend wurde in Kapitel 2, Abschnitt 4.1.2 („Prüf- und Vergleichsintervention“) und Tabelle 1 der Vergleich gegenüber einer Monotherapie mit ASS nach vorangegangener dualer Therapie eingefügt.
- Es wurde klargelegt, dass die Nutzenbewertung analog zur Bewertung von Clopidogrel [19] getrennt für Patienten mit einem AKS ohne ST-Streckenhebung bzw. einem ST-Streckenhebungsinfarkt erfolgt (siehe Kapitel 2 „Ziele der Untersuchung“). Entsprechend wurde in Abschnitt 4.4.4 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“, die Auswertung hinsichtlich der Ätiologie und des Schweregrads der vorausgegangenen Ereignisse (instabile Angina, NSTEMI, STEMI) gestrichen.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Studien bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI), bei denen keine Einschränkungen für die Verordnung von Prasugrel vorliegen. Laut Fachinformation ist der zulassungskonforme Einsatz insbesondere beschränkt auf Patienten ohne Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese [23]. 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 stellt die Gabe der Kombination von Prasugrel und ASS dar. Als Vergleichsintervention wird die Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS oder eine Monotherapie mit ASS (ggf. mit Placebo) mit oder ohne vorangegangene duale Therapie betrachtet.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. Für die Kombinations-therapie von Prasugrel und ASS bedeutet dies beispielsweise, dass bestimmte Vorgaben hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer eingehalten werden müssen, die sich aus der Fachinformation [23] ergeben: 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 Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- 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 werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Bezüglich der Beurteilung des Effekts hinsichtlich eines subjektiven Endpunkts (z. B. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) muss 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 wurden, 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 zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten (ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese) mit akutem Koronarsyndrom (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Kombinationsbehandlung mit Prasugrel und ASS (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und ASS oder Monotherapie mit ASS mit oder ohne vorangegangene duale Therapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.1.3 formulierten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet; siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
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 [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

#### 4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Prüf- oder Vergleichsinterventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss

gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen. Ansonsten werden solche Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen.

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

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- 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)

### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

#### **4.3 Informationsbewertung**

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

##### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden 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 wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist

zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

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

##### **4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [25]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [26]. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

##### **4.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [27]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [28].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [29]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet. Die methodischen Faktoren bilden 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 kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz

zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p \leq 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (z. B.  $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Körpergewicht (z. B.  $< 60$  kg vs.  $\geq 60$  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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

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

## 5 Literaturverzeichnis

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](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](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); developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 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 Kardiologie* 2004; 93(4): 324-341.
13. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiologie* 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. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80(941): 155-164.
18. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.

19. 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](http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).
20. Guerra DR, Tcheng JE. Prasugrel: clinical development and therapeutic application. *Adv Ther* 2009; 26(11): 999-1011.
21. 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.
22. 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.
23. Lilly, Daiichi Sankyo. Efiect: Fachinformation [online]. 03.2009 [Zugriff: 28.01.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
25. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
26. 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.
27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
28. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
29. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.