

## **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 behandelter 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 behandelter 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 behandelter 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.