

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A09-02
Version 1.0
Stand: 16.03.2011

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. 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 Medizinprodukteindustrie, 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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 erfolgte 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 erfolgte die Bewertung aufgrund des Zulassungsstatus von Clopidogrel nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS. Die Ergebnisse wurden getrennt für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. für Patienten mit einem STEMI bewertet.

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 09.03.2010. 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. 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.

Auffallend war in der TRITON-Studie, dass die Gabe von Prasugrel und Clopidogrel vergleichsweise spät nach dem Indexereignis erfolgte. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptome bis zu 72 Stunden zurücklagen. Vom Symptombeginn bis zur Randomisierung vergingen im Mittel 37 – 39 Stunden. Zudem wurde die Aufsättigungsdosis bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 74 – 75 %) erst während oder nach der PCI gegeben, was die Behandlung noch weiter verzögerte. Aufgrund des späteren Wirkungseintritts stellt dies insbesondere für die mit Clopidogrel behandelten Patienten ein potenzielles Problem dar, da aus Studien zu Clopidogrel bekannt ist, dass ein Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse bereits in der Frühphase der Behandlung sichtbar wird. Es bestehen daher begründete Zweifel daran, dass der Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie fair war. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse der TRITON-Studie zu beachten.

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 Endpunktelevanz, Effektunterschied basierte maßgeblich auf eingeschränkt valider Myokardinfarkt-Definition) wurden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität, nicht

tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall) aus der TRITON-Studie berücksichtigt.

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 (inkl. der allein anhand von kardialen Biomarkern ermittelten Myokardinfarkte) traten unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS nach 12 Monaten statistisch signifikant seltener auf [HR 95 %-KI: 0,71 (0,60; 0,83); $p < 0,001$]. Die Patientenrelevanz einer nur auf Enzymwerten basierenden Myokardinfarktdefinition ist jedoch zu hinterfragen. Ein in diesem Zusammenhang ggf. verlässlicheres Ergebnis lieferte eine Auswertung nicht tödlicher Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert wurden und keine periprozeduralen Myokardinfarkte berücksichtigte, die allein auf einem Anstieg kardialer Biomarker beruhten. Die entsprechenden Ergebnisse lagen allerdings nur für die Studienpopulation am Studienende vor, nicht jedoch für die Zulassungspopulation. Auch hier ergab sich eine statistisch signifikante Reduzierung der nicht tödlichen Myokardinfarkte unter Prasugrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,70 (0,56; 0,88); $p = 0,002$]. Wurde der Anteil der nicht tödlichen Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte in der Studienpopulation erhoben wurden, auf die Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI

übertragen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS bis zum Studienende [OR 95 %-KI: 0,69 (0,53; 0,90); $p = 0,007$]. Diese Schätzung weist auf einen möglichen Vorteil der Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Zulassungspopulation hinsichtlich des Auftretens der von den behandelnden Ärzten diagnostizierten, klinisch relevanten nicht tödlichen Myokardinfarkte hin.

Die Datenlage zum Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte lieferte zusätzlich einen Anhaltspunkt auf unterschiedliche Effekte von Prasugrel + ASS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur PCI (p -Wert des Interaktionstests 0,124). 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 [HR 95 %-KI: 0,86 (0,63; 1,18); $p = 0,338$]. Wurde die Behandlung erst während der PCI oder nach der PCI begonnen, zeigte sich für Prasugrel + ASS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Clopidogrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,67 (0,55; 0,82); $p < 0,001$ bzw. 0,28 (0,07; 1,02); $p = 0,038$].

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich nicht tödlicher Myokardinfarkte. Dieser Hinweis ist dadurch eingeschränkt, dass keine aussagekräftige Auswertung für die Zulassungspopulation über 12 Monate vorlag. Weiterhin liegt ein Anhaltspunkt vor, dass dieser Zusatznutzen nur dann gegeben ist, wenn Clopidogrel + ASS nicht frühzeitig, d. h. vor Durchführung der PCI verabreicht wurde.

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 Nachweis 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); $p = 0,679$].

Insgesamt ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich nicht tödlicher Schlaganfälle bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Dieser Hinweis ist beschränkt auf 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 ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich dringlicher Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

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 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). Eine zusammenfassende Auswertung wurde vom IQWiG angefordert, aber von der Firma Lilly nicht zur Verfügung gestellt. Bei der Erfassung hämorrhagischer UE und SUE wurde eine solche Unterscheidung nicht vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden TIMI-Minor- und TIMI-Major-Blutungen zusammenfassend als signifikante Blutungen bezeichnet.

Die Ergebnisse zu Blutungsereignissen zeigten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI unter der Behandlung mit Prasugrel + ASS innerhalb von 12 Monaten eine numerisch höhere aber nicht statistisch signifikant unterschiedliche Rate signifikanter Blutungen, die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden (non CABG) [OR 95 %-KI: 1,28 (0,99; 1,68); $p = 0,069$]. Die Rate hämorrhagischer UE und SUE erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS, wobei in dieser Bewertung auch Blutungsereignisse enthalten waren, die bei Patienten nach einer koronaren Bypassoperation auftraten (non CABG + CABG) [OR 95 %-KI: 1,42 (1,28; 1,58); $p < 0,001$ bzw. 1,43 (1,14; 1,79); $p = 0,002$].

Um trotz der lückenhaften Datenlage bei den signifikanten Blutungen in der Zulassungspopulation (keine gemeinsame Auswertung von signifikanten Blutungen CABG / non CABG) eine Abschätzung vorzunehmen, inwieweit das Ergebnis zu signifikanten Blutungen, die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden, durch eine Addition der Blutungsereignisse im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation beeinflusst wird, wurden verschiedene Analysen durchgeführt. Hierzu wurden die verfügbaren Daten zu signifikanten Blutungen im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation aus der Studienpopulation am Studienende verwendet und zu den nicht durch eine koronare Bypassoperation induzierten Blutungen aus der Zulassungspopulation (nach 12 Monaten) addiert. Hierbei wurden unterschiedliche Szenarien betrachtet: a.) In der Prasugrel + ASS-Gruppe gehörten alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation und in der Clopidogrel + ASS-Gruppe gehörte keiner der Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation (schlechtester Fall aus Sicht der Prasugrel + ASS-Gruppe), b.) in der Prasugrel + ASS-Gruppe gehörte keiner der Patienten aus der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation und in der Clopidogrel + ASS-Gruppe gehörten alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation (bester Fall aus Sicht der Prasugrel + ASS-Gruppe), c.) in beiden Behandlungsgruppen gehörten alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation (neutraler Fall). Die Ergebnisse zeigten, dass im schlechtesten und im neutralen Fall signifikante Blutungen statistisch signifikant häufiger bei Patienten unter Prasugrel + ASS auftraten [OR 95 %-KI: 1,44 (1,11; 1,87); $p = 0,006$ bzw. 1,37 (1,06; 1,77); $p = 0,017$]. Im besten Fall traten signifikante Blutungen in der Prasugrel + ASS-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Clopidogrel + ASS-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant [OR 95 %-KI: 1,22 (0,94; 1,59); $p = 0,143$].

Somit lieferten alle betrachteten Szenarien einen numerischen Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS hinsichtlich signifikanter Blutungen (non CABG / CABG), der in 2 von 3 Fällen statistisch signifikant war. Insgesamt lassen die Szenarien die Schlussfolgerung zu, dass signifikante Blutungen (non CABG / CABG) unter Prasugrel + ASS häufiger auftraten, als unter Clopidogrel + ASS.

In der Gesamtschau der Daten (Resultate für hämorrhagische UE / SUE und signifikante Blutungen) ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse insgesamt bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS.

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 ergab sich in der Gesamtschau ein eingeschränkter Hinweis auf einen größeren Schaden von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich des Auftretens von Neoplasien.

Sonstige 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

Die Ergebnisse der Kurzzeitstudie JUMBO wurden für 3 als besonders relevant identifizierte Endpunkte dargestellt. Nachfolgend wurde eine meta-analytische Zusammenfassung für diese 3 Endpunkte [Gesamtmortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen (non CABG)] aus der TRITON- und JUMBO-Studie bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI durchgeführt.

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

Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte (inklusive anhand von kardialen Biomarkern ermittelter Myokardinfarkte) ergab sich in der Meta-Analyse eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde. Für die beiden Einzelstudien zeigten sich folgende Ergebnisse: In der JUMBO-Studie war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS nach 30 Tagen zu beobachten [OR 95 %-KI: 1,58 (0,56; 4,44)], während in der TRITON-Studie nicht tödliche Myokardinfarkte zugunsten von Prasugrel + ASS statistisch signifikant seltener auftraten [OR 95 %-KI: 0,70 (0,57; 0,86)].

In Einklang mit den oben beschriebenen Resultaten für diesen Endpunkt nach 12 Monaten ergab sich auch nach 30 Tagen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wenn die Studienmedikation vor der PCI verabreicht wurde [HR 95 %-KI: 0,98 (0,67; 1,44); $p = 0,922$].

Für signifikante Blutungen ohne CABG ergab sich unter einer 30-tägigen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI [OR 95 %-KI: 1,46 (1,03; 2,08); $p = 0,034$].

Zusammenfassend zeigten sich für den Behandlungszeitraum von 30 Tagen qualitativ vergleichbare Resultate zur Studiendauer von 12 Monaten. Es ergab sich kein Vorteil von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für den Endpunkt Gesamtmortalität. Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte war der beobachtete Vorteil unter Prasugrel + ASS dadurch eingeschränkt, dass keine Ergebnisse zu Myokardinfarkten vorlagen, die auf einer ausschließlich klinischen Diagnose basierten und dadurch, dass sich der Vorteil nur ergab, wenn die Aufsättigungsdosierung nicht vor der PCI verabreicht wurde. Für signifikante Blutungen, die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden, ergab sich ebenfalls analog zu den Resultaten nach 12 Monaten ein Nachteil unter Prasugrel + ASS.

Fazit

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

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS.

Die primär relevante TRITON-Studie ergab Hinweise auf einen Zusatznutzen von Prasugrel hinsichtlich der Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen (bei Patienten mit Gefäßvorerkrankungen) und dringlichen Revaskularisationen initial behandelter Koronargefäße. Bezüglich der Reduktion von Myokardinfarkten ist dieser Hinweis allerdings eingeschränkt, da keine aussagekräftige Auswertung zu Myokardinfarkten mit klinischer Relevanz für die Zulassungspopulation vorlag. Eine abschließende Bewertung war im vorliegenden Bericht nicht möglich, da der Hersteller von Prasugrel die angefragten Daten nicht übermittelt hat. Darüber hinaus liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass sich Effektunterschiede zwischen Prasugrel und Clopidogrel nur dann zeigen, wenn die jeweilige Behandlung erst vergleichsweise spät (frühestens zu Beginn der Koronarintervention) gegeben wird.

Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein eingeschränkter Hinweis auf einen höheren 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	iv
Tabellenverzeichnis	xviii
Abbildungsverzeichnis	xxi
Abkürzungsverzeichnis.....	xxii
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	5
3 Projektbearbeitung	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	6
4 Methoden.....	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
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
4.2 Informationsbeschaffung.....	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	11
4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern.....	11
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen	11
4.2.2.3 Anfrage an den Hersteller	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	12
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	13
4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren	13
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	15

4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	15
4.4.2	Meta-Analyse	18
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	18
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	19
4.5	Änderungen der Methodik	20
5	Ergebnisse	21
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	21
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	21
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien.....	21
5.1.2.1	Studienregister.....	21
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	23
5.1.2.3	Herstellerunterlagen	23
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien.....	24
5.1.4	Informationen aus den Anhörungsverfahren.....	26
5.1.5	Resultierender Studienpool	26
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	27
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	27
5.2.2	Charakterisierung der behandelten Patienten.....	35
5.2.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	40
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	41
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	41
5.3.2	Gesamtmortalität	44
5.3.3	Vaskulär bedingte Mortalität.....	45
5.3.3.1	Kardiovaskuläre Mortalität	45
5.3.4	Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität.....	46
5.3.4.1	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	46
5.3.4.2	Nicht tödlicher Schlaganfall.....	49
5.3.4.3	Revaskularisierungen	51
5.3.5	Kombinierter primärer Endpunkt	54
5.3.6	Hospitalisierung	56
5.3.6.1	Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses ...	56
5.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	58
5.3.7.1	Blutungsereignisse	58
5.3.7.2	Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	65
5.3.7.3	Sonstige UEs (UE, SUE, Abbrüche wegen UE)	66

5.3.8	Nicht tödliche Myokardinfarkte und schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse in der Kurz- und Langzeitbehandlung	70
5.3.9	Ergebnisse zur Kurzzeitbehandlung in der JUMBO-Studie	72
5.3.10	Meta-Analysen	74
5.3.11	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	76
5.3.12	Zusammenfassung der Beleglage.....	82
6	Diskussion	84
6.1	Datenverfügbarkeit, Studienpool.....	84
6.1.1	Fehlende Studien für die Behandlung mit Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI.....	84
6.1.2	Relevanz der TRITON-Studie für die Nutzenbewertung.....	84
6.2	Ergebnisse der Nutzenbewertung.....	86
6.2.1	Langzeitanwendung	86
6.2.2	Kurzeitanwendung	94
6.3	Nutzen-Schaden-Bilanz.....	95
6.4	Ergebnisse der TRITON-Studie für Patienten mit STEMI.....	96
7	Fazit	98
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	99
9	Literatur.....	102
Anhang A – Suchstrategien		109
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....		113
Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen.....		117
Anhang D – Informationen zu laufenden potenziell relevanten Studien		118
Anhang E – Ergebnisse aus der TRITON-Studie bei Patienten mit STEMI		119
Anhang F – Definition Myokardinfarkte in der TRITON-Studie.....		142

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
Tabelle 2: Zielgrößen der Nutzenbewertung und entsprechende Endpunkte in den Studien ..	15
Tabelle 3: Studienpool	26
Tabelle 4: Eingeschlossene Studien – Übersicht.....	29
Tabelle 5: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien	32
Tabelle 6: Charakterisierung der TRITON-Studie.....	35
Tabelle 7: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI	36
Tabelle 8: Art der Intervention im Rahmen der PCI.....	37
Tabelle 9: Gefäßerkrankungen in der Anamnese	38
Tabelle 10: Charakterisierung der JUMBO-Studie.....	39
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	41
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	43
Tabelle 13: Gesamtmortalität	44
Tabelle 14: Kardiovaskuläre Mortalität	46
Tabelle 15: Nicht tödliche Myokardinfarkte.....	48
Tabelle 16: Nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis	49
Tabelle 17: Nicht tödlicher Schlaganfall.....	50
Tabelle 18: Nicht tödlicher Schlaganfall innerhalb von 360 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Gefäßerkrankungen in der Anamnese	51
Tabelle 19: Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.....	52
Tabelle 20: Weitere Revaskularisierungen (durch den behandelnden Arzt erhoben): Studienpopulation am Studienende	53
Tabelle 21: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall	55
Tabelle 22: Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses ^a	57
Tabelle 23: Definitionen für Blutungsereignisse	59
Tabelle 24: Blutungsereignisse	61
Tabelle 25: Sensitivitätsanalysen: signifikante Blutungen, non CABG und CABG	64
Tabelle 26: Neoplasien SUE	65

Tabelle 27: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE	68
Tabelle 28: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI – Zulassungspopulation.....	71
Tabelle 29: Ergebnisse der JUMBO-Studie, 30 Tage, Endpunkte: signifikante Blutungen (non CABG), nicht tödlicher Myokardinfarkt, Gesamtmortalität.....	73
Tabelle 30: Nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen in der Zulassungspopulation – Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis (TRITON-Studie)	75
Tabelle 31: 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)	79
Tabelle 32: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Zulassungspopulation – Erhebungszeitraum 360 Tage).....	83
Tabelle 33: Charakterisierung der TRITON-Studie.....	119
Tabelle 34: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI	120
Tabelle 35: Art der Intervention im Rahmen der PCI.....	121
Tabelle 36: Gefäßerkrankungen in der Anamnese.....	122
Tabelle 37: Gesamtmortalität	123
Tabelle 38: Kardiovaskuläre Mortalität	124
Tabelle 39: Nicht tödliche Myokardinfarkte.....	125
Tabelle 40: Nicht tödlicher Schlaganfall.....	127
Tabelle 41: Dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.....	128
Tabelle 42: Weitere Revaskularisierungen (durch den behandelnden Arzt erhoben): Studienpopulation am Studienende	129
Tabelle 43: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall	130
Tabelle 44: Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses	132
Tabelle 45: Blutungsereignisse	133
Tabelle 46: Sensitivitätsanalysen: signifikante Blutungen, non CABG und CABG	136
Tabelle 47: Neoplasien SUE	137
Tabelle 48: Gesamtrate UE, SUE und Studienabbrüche wegen UE	139

Tabelle 49: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit STEMI (Patienten < 75 Jahre, \geq 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) 141

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening	22
Abbildung 2: Meta-Analyse Gesamtmortalität nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI	74
Abbildung 3: Meta-Analyse nicht tödliche Myokardinfarkte (inkl. anhand von kardialen Biomarkern ermittelter Myokardinfarkte) nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI	75
Abbildung 4: Meta-Analyse signifikante Blutungen (non CABG) bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI nach 30 Tagen.....	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physicians
ACEP	American College of Emergency Physicians
AHA	American Heart Association
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-metal stent (unbeschichteter Metallstent)
CABG	Corronary Artery Bypass Graft (kardiale Bypassoperation)
CK-MB	Creatin Kinase – Muscle Brain (Kreatinkinase – Muskel Hirn)
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomografie
DES	Drug-eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
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)

Abkürzung	Bedeutung
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
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
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 Vorberichtes 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.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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 letzte Suche fand am 09.03.2010 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 08.03.2010)
- Studienregister ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>; letzter Zugriff am 08.03.2010)
- Studienportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>; letzter Zugriff am 08.03.2010)
- Studienregister ClinicalTrials.ifpma.org (<http://clinicaltrials.ifpma.org>; letzter Zugriff am 08.03.2010)
- Datenbank zu neu initiierten Studien der Firma Lilly (<http://www.lillytrials.com/initiated/initiated.html>; letzter Zugriff am 08.03.2010)

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 bzw. werden 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
Gesamtmortalität	- Gesamtmortalität
Vaskulär bedingte Mortalität - tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle - tödlicher Schlaganfall - andere vaskuläre Todesfälle	- Kardiovaskuläre Mortalität
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	- Nicht tödlicher Myokardinfarkt - Nicht tödlicher Schlaganfall - Revaskularisierungen (u. a. dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße)
Hospitalisierung	- 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 - Blutungen - Gesamtraten UE - Gesamtraten SUE - Studienabbrüche wegen UE	- Nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachte TIMI-Major- / Minor-Blutungsereignisse (= signifikante Blutungen). - Durch eine koronare Bypassoperation verursachte TIMI-Major- / Minor-Blutungsereignisse (= signifikante Blutungen). - Hämorrhagische UE und SUE - Neoplasien als SUE - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - Studienabbrüche aufgrund von UE
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Bewältigung der Alltagsaktivitäten	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Therapiezufriedenheit	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Effektmodifikation zu den o. g. Operationalisierungen der Zielgrößen	
Geschlecht (männlich / weiblich)	- Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre)	- Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Körpergewicht	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Art des koronaren Stents (BMS / DES)	- Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn	- Keine relevanten Daten verfügbar.
Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten und PCI (Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis: vor / während / nach der PCI)	- Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Unterschiedliche ASS-Dosierungen	- Keine relevanten Daten verfügbar.

(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	
TIMI-Risiko-Index (Q1, Q2, Q3, Q4 und Q5)	- Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtmortalität und signifikante Blutungen (non CABG).
Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese (ja / nein)	- 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 eingestuftes Ergebnis 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 Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Anhaltspunkt 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 Änderungen der Methodik

Änderungen der Methodik 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.

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 692 Treffer. Von diesen wurden 643 als sicher nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) aussortiert. Es wurden 6 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Sekundärpublikationen ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Unter den verbleibenden 43 Dokumenten zum Thema befanden sich 31 Publikationen, die aufgrund des Nichterfüllens von Einschlusskriterien für die Bewertung nicht relevant waren. Insgesamt wurden somit 12 relevante Publikationen identifiziert, die insgesamt 2 relevanten Studien (TRITON und JUMBO) zuzuordnen waren.

Die 13 aufgrund der Nichterfüllung des Kriteriums E6 ausgeschlossenen Studien waren hierbei Treffer zu den bereits eingeschlossenen Studien, die jedoch keine Vollpublikation darstellten (Abstracts zur eingeschlossenen TRITON- und JUMBO-Studie).

In Anhang B sind die 31 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 6 identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte.

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Studienregister

In den Studienregistern fand sich neben den bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und den Unterlagen der Hersteller (5.1.2.3) identifizierten Studien kein Hinweis auf weitere potenziell relevante abgeschlossene Studien. In den Studienregistern fand sich aber der Hinweis auf 5 weitere potenziell relevante Studien, die zum Zeitpunkt der Recherche noch nicht abgeschlossen waren. Diese Studien sind in Anhang D aufgeführt. 1 dieser Studien (H7T-MC-TACE) wurde von der Firma Lilly gesponsert, fand sich aber nicht in den Herstellerunterlagen.

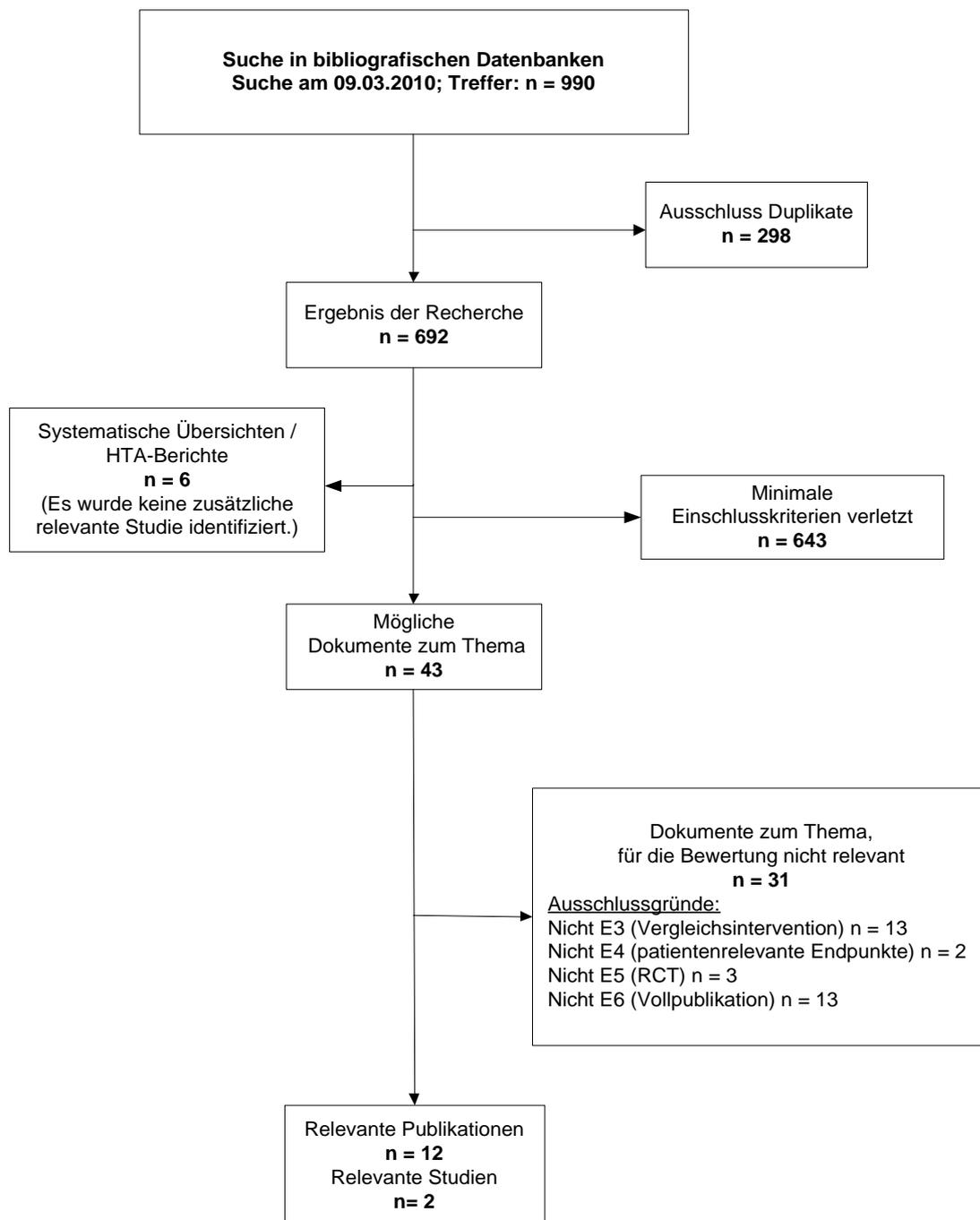


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

In den Zulassungsdokumenten auf den Webseiten der FDA [32,33] und der EMA [34] 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 und Hinweise auf 2 noch laufende potenziell relevante Studien (Anhang D).

Folgende Studienberichte wurden nachfolgend seitens des Herstellers übermittelt:

- H7T-MC-TAAL (TRITON) [35], außerdem wurden der statistische Analyseplan [36] und eine Auswertung, die für das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [37] erstellt wurde, übermittelt
- H7T-MC-TAAH (JUMBO) [38]
- H7T-MC-TABM [39]

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.

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.
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 jedoch nicht durchgeführt. Die hierfür von der Firma Lilly genannten Argumente begründen aus Sicht des Instituts nicht die lückenhafte Datenübermittlung.

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.

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 3). Die dazugehörigen Literaturzitate sind in Abschnitt 8 aufgeführt. Als primäre Informationsquelle wurde der Studienbericht betrachtet.

Tabelle 3: Studienpool

Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI			
Studie	Vorhandene Datenquellen		
	Publikation^a	Register- bericht	Studien- bericht
TRITON-TIMI 38 (TRITON-Studie)	ja	ja	ja ^b
JUMBO-TIMI 26 (JUMBO-Studie)	ja	ja	ja

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.
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 im 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 4 und Tabelle 5.

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 4).

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 4). 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.

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 4), 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 4: 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) + A SS (75 – 325 mg; Erhaltungsdosis von 75 – 162 mg empfohlen) Clopidogrel (300 mg LD, dann 75 mg Erhaltungsdosis) + A SS (75 – 325 mg; Erhaltungsdosis von 75 – 162 mg empfohlen)	≥ 12 Monate (mediane Beobachtungszeit); ≥ 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 4: 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) + A SS 325 mg ^g Clopidogrel (300 mg LD, dann 75 mg Erhaltungsdosis) + A SS 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 4: 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 5: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Langzeitstudie		
TRITON	Moderate bis Hochrisiko instabile Angina ^a / NSTEMI ^b oder STEMI ^c PCI; Alter ≥ 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 ≤ 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) ≤ 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 5: 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 5: 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 x 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 6). 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 6), 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 6).

Tabelle 6: 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).</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 wg. 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 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 7).

Tabelle 7: 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 8). 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 8: 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 zusammengekommen 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 9). 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 9: 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 10 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 10: 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 11 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 11: 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).

Im 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 bzw. hämorrhagische SUE hat. Weiterhin werden die Ergebnisse der JUMBO-Studie (Abschnitt 5.3.9) zur Gesamtmortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkten und signifikanten Blutungen (non CABG) für Meta-Analysen zur Kurzzeitbehandlung von 30 Tagen berücksichtigt (Abschnitt 5.3.10). Abschließend wird der Effekt von ausgewählten Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren auf einzelne Endpunkte der TRITON-Studie untersucht (Abschnitt 5.3.11) und die Beleglage zusammenfassend dargestellt (Abschnitt 5.3.12).

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 12).

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 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Endpunkt												
	Studien-ebene	Gesamt mortalität	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 Schlaganfall	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	hoch ^a
JUMBO	niedrig	niedrig	_{-b}	niedrig	_{-b}	_{-b}	_{-c}	_{-b}	niedrig	_{-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) [37]. 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 13) 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 13: 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 14) 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 14: 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
C + A	5383	66 (1,2)			
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
C + A	5383	69 (1,3)			
Studienpopulation					
Studienende	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 (inkl. der allein anhand von kardialen Biomarkern ermittelten Myokardinfarkte) traten in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS nach 12 Monaten statistisch signifikant seltener auf (Tabelle 15). Auch in der Studienpopulation traten solche nicht tödlichen Myokardinfarkte unter Prasugrel + ASS bis zum Studienende statistisch signifikant seltener auf.

Die Interpretation dieser Resultate weist jedoch Limitationen auf, die in Abschnitt 6.2.1 näher erläutert werden. Insgesamt ist die Patientenrelevanz einer nur auf Enzymwerten basierenden Myokardinfarktdefinition zu hinterfragen.

Ein in diesem Zusammenhang ggf. verlässlicheres Ergebnis lieferte eine Auswertung nicht tödlicher Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert wurden und keine periprozeduralen Myokardinfarkte berücksichtigte, die allein auf einem Anstieg kardialer Biomarker beruhten. Auch hier ergab sich eine statistisch signifikante Reduzierung der nicht tödlichen Myokardinfarkte unter Prasugrel + ASS in der Studienpopulation. Wurde der Anteil der nicht tödlichen Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte in der Studienpopulation erhoben wurden, auf die Zulassungspopulation (für die eine separate Auswertung für diesen Endpunkt nicht vorlag) bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI übertragen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS bis zum Studienende (Tabelle 15).

Diese Schätzung weist auf einen möglichen Vorteil der Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Zulassungspopulation hinsichtlich des Auftretens der von den behandelnden Ärzten diagnostizierten, klinisch relevanten nicht tödlichen Myokardinfarkte hin. Aufgrund der jedoch letztendlich fehlenden Daten für die Zulassungspopulation, insbesondere auch für die maximal mögliche Therapiedauer von 12 Monaten, ist eine definitive Schlussfolgerung nicht möglich.

Die Datenlage zum Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte lieferte zusätzlich einen Anhaltspunkt auf unterschiedliche Effekte von Prasugrel + ASS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur PCI (p-Wert des Interaktionstest 0,124; Tabelle 16). 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.

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich nicht tödlicher Myokardinfarkte. Dieser Hinweis steht unter Vorbehalt bzw. ist dadurch eingeschränkt, dass keine aussagekräftige Auswertung für die Zulassungspopulation über 12 Monate vorlag.

Weiterhin liegt ein Anhaltspunkt vor, dass dieser Zusatznutzen nur dann gegeben ist, wenn Clopidogrel + ASS nicht frühzeitig, d. h. vor Durchführung der PCI, verabreicht wurde.

Tabelle 15: Nicht tödliche Myokardinfarkte

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert	ärztliche Diagnose 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)	< 0,001			
	C + A	3969	342 (8,6)					
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	335 (6,2)	0,71 (0,61; 0,81)	< 0,001			
	C + A	5383	466 (8,7)					
Studienende								
	IA / NSTEMI						OR (95 %-KI)	
	Pra + A	3969	251 (6,3)	0,70 (0,60; 0,82)	< 0,001	98 (2,5) ^a	0,69 (0,53; 0,90)	0,007 ^b
	C + A	3969	354 (8,9)			140 (3,5) ^a		
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	345 (6,4)	0,71 (0,61; 0,81)	< 0,001			
	C + A	5383	480 (8,9)					
Studienpopulation								
Studienende								
	IA / NSTEMI							
	Pra + A	5044	357 (7,1)	0,76 (0,66; 0,87)	< 0,001	125 (2,5)	0,70 (0,56; 0,88)	0,002
	C + A	5030	464 (9,2)			177 (3,5)		
	AKS gesamt							
	Pra + A	6813	475 (7,0)	0,76 (0,67; 0,85)	< 0,001	158 (2,3)	0,68 (0,56; 0,84)	< 0,001
	C + A	6795	620 (9,1)			229 (3,4)		
a: Die Ergebnisse in der Zulassungspopulation für nicht tödliche MI (ärztliche Diagnose) bei Studienende sind eine Schätzung basierend auf der Ereignisrate pro Gruppe in der Studienpopulation, angewendet auf die Zulassungspopulation.								
b: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.								
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								

Tabelle 16: Nicht tödliche Myokardinfarkte 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.						

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 17). 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 Nachweis unterschiedlicher Effekte von Prasugrel + ASS in den Subgruppen von Patienten mit und ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen lieferte (Tabelle 18). 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.

Insgesamt ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich nicht tödlicher Schlaganfälle bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Dieser Hinweis ist beschränkt auf Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen.

Tabelle 17: 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 18: 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 20). Im Unterschied zu Tabelle 19 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 19). Wie schon in Tabelle 19 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 20). 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 Koronargefäße 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 19).

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich dringlicher Revaskularisierungen initial behandelte Koronargefäße bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

Tabelle 19: Dringliche Revaskularisierung initial behandelte 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. 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 20: 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 primärer 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 21) zeigten nach 12 Monaten für die Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI einen statistisch signifikanten Unterschied der Ereignisraten zugunsten von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS.

Die Validität dieser Daten ist jedoch eingeschränkt. So wurden nicht tödliche Myokardinfarkte, die zu einem größeren Teil nur anhand von erhöhten kardialen Biomarkern identifiziert wurden, 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 21: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

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	297 (7,5)	0,73 (0,63; 0,85)	< 0,001 ^a
	C + A	3969	400 (10,1)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	414 (7,6)	0,73 (0,65; 0,83)	< 0,001 ^a
C + A	5383	552 (10,3)			
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3969	310 (7,8)	0,74 (0,64; 0,86)	< 0,001 ^a
	C + A	3969	414 (10,4)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	433 (8,0)	0,75 (0,66; 0,84)	< 0,001 ^a
C + A	5383	569 (10,6)			
Studienpopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	449 (8,9)	0,86 (0,77; 0,96) ^b	0,003 ^c
	C + A	5030	538 (10,7)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	615 (9,0)	0,85 (0,77; 0,93) ^b	< 0,001 ^c
C + A	6795	749 (11,0)			
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	5044	469 (9,3)	0,82 (0,73; 0,93)	0,002 ^d
	C + A	5030	565 (11,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	643 (9,4)	0,81 (0,73; 0,90)	< 0,001 ^d
C + A	6795	781 (11,5)			
a: Log-rank Test. b: Werte aus Grafik abgelesen. c: Eigene Berechnung, Fisher-Test. d: Gehan-Wilcoxon. 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.					

5.3.6 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 22).

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 22: 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	3969	119 (3,0)	0,95 (0,74; 1,22)	0,669
	C + A	3969	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 Blutungsendpunkt aufgenommen, wobei die TIMI-Kriterien für die Einstufung der Blutungsstärke angewendet wurden (Tabelle 23)
- C.) Blutungsereignisse wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst, wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren (Tabelle 23).

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 Zusammenhang 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 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). Eine zusammenfassende Auswertung wurde vom IQWiG angefordert, aber nicht zur Verfügung gestellt (5.1.3). Bei der Erfassung hämorrhagischer UE und SUE wurde eine solche Unterscheidung nicht vorgenommen.

Im Rahmen dieses Berichtes werden TIMI-Minor- und TIMI-Major-Blutungen zusammenfassend 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.

Tabelle 23: 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.
Hämorrhagisches UE	Blutungen, die die Kriterien für ein UE erfüllten.
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.	

Die Ergebnisse zu Blutungsereignissen in der Zulassungspopulation (Tabelle 24) zeigten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI unter der Behandlung mit Prasugrel + ASS innerhalb von 12 Monaten eine numerisch höhere, aber nicht statistisch signifikant unterschiedliche Rate signifikanter Blutungen, die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden (non CABG). Die Rate hämorrhagischer UE und SUE erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS, wobei in dieser Bewertung auch Blutungsereignisse enthalten waren, die bei Patienten nach einer koronaren Bypassoperation auftraten (non CABG + CABG).

Wurde die Behandlung in der Zulassungspopulation über 12 Monate hinaus fortgesetzt, zeigte sich für die signifikanten Blutungen (non CABG) unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil.

Die Ergebnisse in der Studienpopulation erbrachten 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).

Um trotz der lückenhaften Datenlage bei den signifikanten Blutungen in der Zulassungspopulation (keine gemeinsame Auswertung von signifikanten Blutungen CABG / non CABG) eine Abschätzung vorzunehmen, inwieweit das Ergebnis zu signifikanten Blutungen, die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden, durch eine Addition der Blutungsereignisse im Zusammenhang mit einer koronaren

Bypassoperation beeinflusst wird, wurden verschiedene Analysen durchgeführt. Hierzu wurden die verfügbaren Daten zu signifikanten Blutungen im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation aus der Studienpopulation am Studienende verwendet und zu den nicht durch eine koronare Bypassoperation induzierten Blutungen aus der Zulassungspopulation (nach 12 Monaten) addiert (Tabelle 25). Hierbei wurden unterschiedliche Szenarien betrachtet: a.) In der Prasugrel + ASS-Gruppe gehörten alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation und in der Clopidogrel + ASS-Gruppe gehörte keiner der Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation (schlechtester Fall aus Sicht der Prasugrel + ASS-Gruppe), b.) in der Prasugrel + ASS-Gruppe gehörte keiner der Patienten aus der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation und in der Clopidogrel + ASS-Gruppe gehörten alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation (besten Fall aus Sicht der Prasugrel + ASS-Gruppe), c.) in beiden Behandlungsgruppen gehörten alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG auch zur Zulassungspopulation (neutraler Fall). Die Ergebnisse zeigten, dass im schlechtesten und im neutralen Fall signifikante Blutungen statistisch signifikant häufiger bei Patienten unter Prasugrel + ASS auftraten. Im besten Fall traten signifikante Blutungen in der Prasugrel + ASS-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Clopidogrel + ASS-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Somit lieferten alle betrachteten Szenarien einen numerischen Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS hinsichtlich signifikanter Blutungen (non CABG / CABG), der in 2 von 3 Fällen statistisch signifikant war. Insgesamt lassen die Szenarien die Schlussfolgerung zu, dass signifikante Blutungen (non CABG / CABG) unter Prasugrel + ASS häufiger auftraten als unter Clopidogrel + ASS.

In der Gesamtschau der Daten (Resultate für hämorrhagische UE / SUE und signifikante Blutungen) ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse insgesamt bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS.

Tabelle 24: Blutungsereignisse

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^b	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
Zulassungspopulation					
360 Tage	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	128 (3,2)	1075 (27,2)	188 (4,8)
	C + A	3941	100 (2,5)	819 (20,8)	133 (3,4)
			1,28 (0,99; 1,68); 0,069	1,42 (1,28; 1,58); <0,001 ^e	1,43 (1,14; 1,79); 0,002 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	175 (3,2)	1451 (26,9)	254 (4,7)
C + A	5337	143 (2,7)	1087 (20,4)	176 (3,3)	
		1,22 (0,97; 1,53); 0,088	1,44 (1,32; 1,58); <0,001 ^f	1,45 (1,19; 1,76); <0,001 ^g	
Studienende	IA / NSTEMI				
	Pra + A	3956	139 (3,5)	1107 (28,0)	206 (5,2)
	C + A	3941	103 (2,6)	833 (21,1)	138 (3,5)
			1,36 (1,05; 1,76); 0,022	1,45 (1,31; 1,61); <0,001 ^e	1,51 (1,21; 1,89); <0,001 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	188 (3,5)	1489 (27,6)	274 (5,1)
C + A	5337	148 (2,8)	1111 (20,8)	185 (3,5)	
		1,27 (1,02; 1,58); 0,035	1,45 (1,33; 1,59); <0,001 ^f	1,49 (1,23; 1,80); <0,001 ^g	

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Blutungsereignisse (Fortsetzung)

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
Studienpopulation					
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 24: Blutungsereignisse (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 25: Sensitivitätsanalysen: signifikante Blutungen, non CABG und CABG

Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG (Zulassungspopulation – 360 Tage) n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI); p-Wert	N _{OP}	Rate signifikanter Blutungen CABG (Studienpopulation – Studienende) n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert	Rate signifikanter Blutungen non CABG + CABG n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert		
					(a)	(b)	(c)
IA / NSTEMI							
Pra + A	3956	128 (3,2)	138	15 (10,9)	143 (3,6)	128 (3,2)	143 (3,6)
C + A	3941	100 (2,5)	141	5 (3,6)	100 (2,5)	105 (2,7)	105 (2,7)
		1,28 (0,99; 1,68) 0,069		3,32 (1,17; 9,40) 0,018	1,44 (1,11; 1,87) 0,006	1,22 (0,94; 1,59) 0,143	1,37 (1,06; 1,77) 0,017
<p>A: Acetylsalicylsäure; CABG: coronary artery bypass graft (koronare Bypassoperation); 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_{OP}: Anzahl der behandelten Patienten mit einer koronaren Bypassoperation; n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel</p> <p>Verschiedene Annahmen (OR, asymptotisches KI, p-Wert aus Fisher Test selbst berechnet):</p> <p>(a):Pra: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zur Zulassungspopulation; C: keiner der Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehört auch zur Zulassungspopulation (schlechtester Fall).</p> <p>(b): Pra: keiner der Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehört auch zur Zulassungspopulation; C: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zur Zulassungspopulation (bester Fall).</p> <p>(c):Pra: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zur Zulassungspopulation; C: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zur Zulassungspopulation (neutraler Fall).</p>							

5.3.7.2 Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse zu Neoplasien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden, sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: 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. 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 ergab sich in der Gesamtschau ein eingeschränkter Hinweis auf einen größeren Schaden von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI hinsichtlich des Auftretens von Neoplasien.

5.3.7.3 Sonstige UEs (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 27).

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 27: 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 27: 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 (inklusive anhand von kardialen Biomarkern ermittelter sowie durch die behandelnden Ärzte erhobener Myokardinfarkte) 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 28).

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 für nicht tödliche Myokardinfarkte über den Zeitverlauf zugunsten von Prasugrel + ASS vergrößert, wobei das Verhältnis der Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen konstant bleibt. Bei einer Schätzung (basierend auf den Ergebnissen in der Studienpopulation) von nicht tödlichen Myokardinfarkten in der Zulassungspopulation, die durch die behandelnden Ärzte erhoben wurden, war der Unterschied zwischen den Ereignisraten am Studienende allerdings geringer. Parallel dazu vergrößert sich der Unterschied zwischen den Ereignisraten für schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse zuungunsten von Prasugrel + ASS, wobei das Verhältnis der Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls 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. Der Unterschied in den Ereignisraten für nicht tödliche Myokardinfarkte ist abhängig von der verwendeten Definition, was eine Aussage über das Nutzen-Schaden-Verhältnis einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS erschwert.

Tabelle 28: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI – Zulassungspopulation

Erhebungszeitpunkt (Tage)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%) nicht tödlicher MI (ärztliche Diagnose) ^a		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			Pra + A	C + A		
30	4,3	6,0	-1,7	0,7					2,1	1,5	0,6	1,4
360	6,2	8,6	-2,4	0,7					4,8	3,4	1,4	1,4
464 (Studienende)	6,3	8,9	-2,6	0,7	2,5	3,5	-1,0	0,7	5,2	3,5	1,7	1,5

a: Die Ergebnisse der Zulassungspopulation für nicht tödliche MI (ärztliche Diagnose) bei Studienende sind eine Schätzung basierend auf der Ereignisrate pro Gruppe in der Studienpopulation, angewendet auf die Zulassungspopulation.
A: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; MI: Myokardinfarkt; Pra: Prasugrel; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

5.3.9 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. Nachfolgend erfolgt die Auswertung der Einzelergebnisse der JUMBO-Studie zu diesen Endpunkten [Gesamt mortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen (non CABG)] zusammen mit den 30-Tages-Ergebnissen der TRITON-Studie im Rahmen von Meta-Analysen.

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 29). 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 24) 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). Todesfälle traten nicht auf (Tabelle 29).

Tabelle 29: Ergebnisse der JUMBO-Studie, 30 Tage, Endpunkte: signifikante Blutungen (non CABG), nicht tödlicher Myokardinfarkt, Gesamtmortalität

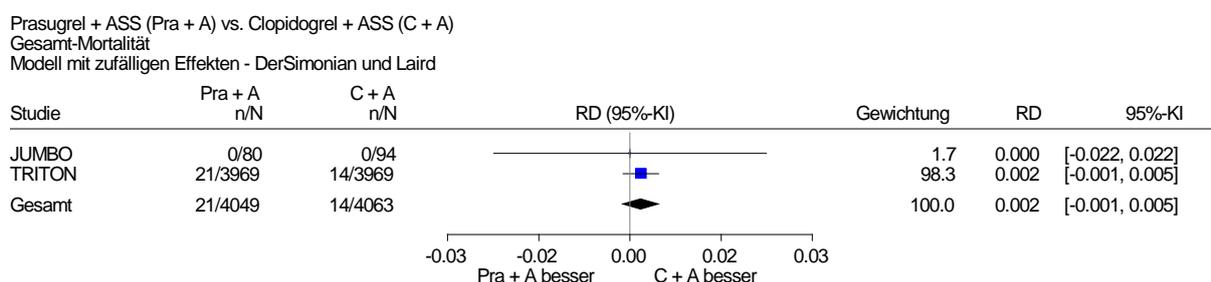
Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG n (%) ^a	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^b	Rate nicht tödlicher Myokardinfarkt n (%) ^a	Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^b	Gesamtmortalität n (%) ^a	Gruppenunterschied Pra vs. C RD (95 %-KI); p-Wert ^c
Pra + A	80	2 (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 [41]).
c: Eigene Berechnung: RD (KI nach Wilson-Score-Methode); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [41]).
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.

5.3.10 Meta-Analysen

Es erfolgte eine meta-analytische Zusammenfassung für die 3 zuvor für JUMBO dargestellten Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte und signifikante Blutungen (non CABG).

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.



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

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

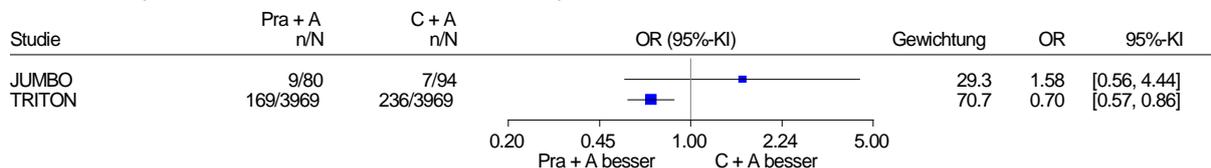
A oder ASS: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Pra: Prasugrel; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; RD: Risikodifferenz.

Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte (inklusive anhand von kardialen Biomarkern ermittelter Myokardinfarkte) ergab sich in der Meta-Analyse eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde (Abbildung 3). Für die beiden Einzelstudien zeigten sich folgende Ergebnisse: In der JUMBO-Studie war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS nach 30 Tagen zu beobachten, während in der TRITON-Studie nicht tödliche Myokardinfarkte zugunsten von Prasugrel + ASS statistisch signifikant seltener auftraten. Worauf die Heterogenität zwischen den Studien basiert, ist unklar. Einen Anhaltspunkt liefern die unterschiedlichen Definitionen des nicht tödlichen Myokardinfarktes zwischen den Studien.

Wie bereits für die maximale Behandlungsdauer von 12 Monaten beschrieben (Tabelle 16), war der Unterschied in der Häufigkeit nicht tödlicher Myokardinfarkte in der TRITON-Studie abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation (vor / während / nach der PCI). In Einklang mit den Resultaten nach 12 Monaten ergab sich auch nach 30 Tagen kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wenn die Studienmedikation vor der PCI verabreicht wurde (Tabelle 30).

Prasugrel + ASS (Pra + A) vs. Clopidogrel + ASS (C + A)
 Nicht tödlicher Myokardinfarkt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=2.24, df=1, p=0.134, I²=55.4%

Abbildung 3: Meta-Analyse nicht tödliche Myokardinfarkte (inkl. anhand von kardialen Biomarkern ermittelter Myokardinfarkte) nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI

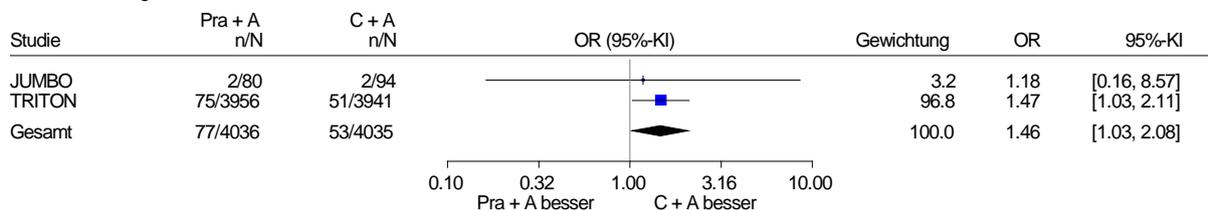
A oder ASS: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel.

Tabelle 30: Nicht tödliche Myokardinfarkte 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.						

Für signifikante Blutungen ohne CABG ergab sich unter einer 30-tägigen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI (Abbildung 4).

Prasugrel + ASS (Pra + A) vs. Clopidogrel + ASS (C + A)
Signifikante Blutungen (non CABG)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.05$, $df=1$, $p=0.828$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.12, $p=0.034$, Tau=0

Abbildung 4: Meta-Analyse signifikante Blutungen (non CABG) bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI nach 30 Tagen

A oder ASS: Acetylsalicylsäure; C: Clopidogrel; CABG: koronare Bypassoperation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel.

Zusammenfassend zeigten sich für den Behandlungszeitraum von 30 Tagen qualitativ vergleichbare Resultate zur Studiendauer von 12 Monaten. Es ergab sich kein Vorteil von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für den Endpunkt Gesamtmortalität. Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte war der beobachtete Vorteil unter Prasugrel + ASS dadurch eingeschränkt, dass keine Ergebnisse zu Myokardinfarkten vorlagen, die auf einer ausschließlich klinischen Diagnose basierten, und dadurch, dass sich der Vorteil nur ergab, wenn die Aufsättigungsdosierung nicht vor der PCI verabreicht wurde. Für signifikante Blutungen, die nicht durch eine koronare Bypassoperation verursacht wurden, ergab sich ebenfalls analog zu den Resultaten nach 12 Monaten ein Nachteil unter Prasugrel + ASS.

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

5.3.11 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 Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Tabelle 31 gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten und Ergebnisse. Die ausführlichen Ergebnisse wurden in den entsprechenden Abschnitten zum jeweiligen Endpunkt dargestellt (Tabelle 16; Tabelle 18 und Tabelle 30). Wenn Anhaltspunkte für unterschiedliche Effekte nicht weiter berücksichtigt wurden, ist dieses mit einer Fußnote in Tabelle 31 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

Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte, sich bereits auch nach relativ kurzer Behandlungsdauer nachweisen lässt.

Tabelle 31: 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	30 Tage	12 Monate
		p = 0,032	p = 0,124
		HR (95 %-KI)	HR (95 %-KI)
		vor PCI: 0,98 (0,67; 1,44)	vor PCI: 0,86 (0,63; 1,18)
	während PCI: 0,66 (0,52; 0,84)	während PCI: 0,67 (0,55; 0,82)	
	nach PCI: 0,19 (0,04; 0,86)	nach PCI: 0,28 (0,07; 1,02)	
	(Tabelle 30)	(Tabelle 15)	
	TIMI-Risiko-Index (Q1 bis Q5)	p = 0,717	
	Bekannte Gefäßerkrankungen in der Anamnese	p = 0,729	

(Fortsetzung)

Tabelle 31: 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
Nicht tödlicher Schlaganfall	Geschlecht	p = 0,459
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	p = 0,883
	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 HR (95 %-KI) ja: 0,85 (0,39; 1,84) nein: 0,20 (0,06; 0,70) (Tabelle 18)
Gesamtmortalität	Geschlecht	0,309
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	0,205
	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 = 0,359
	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

(Fortsetzung)

Tabelle 31: 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
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, Anhaltspunkt 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; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.</p>		

5.3.12 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 32 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

16.03.2011

Tabelle 32: 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 KoronargefäÙe	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↑] ^a	Pra + A↑ für Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankung	Pra + A↑	↔	Pra + A↓	(↔)	↔
<p>a: Dieser Hinweis ist eingeschränkt, da keine aussagekräftige Auswertung für die Zulassungspopulation über 12 Monate vorlag. Weiterhin liegt ein Anhaltspunkt vor, dass dieser Zusatznutzen nur gegeben ist, weil Clopidogrel + ASS nicht frühzeitig, d. h. vor Durchführung der PCI verabreicht wurde.</p> <p>↔: Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. größeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.</p> <p>(↔): Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. größeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage. Die TRITON-Studie war von der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dazu geeignet, diese Frage abschließend zu bewerten.</p> <p>[Pra + A↑]: Eingeschränkter Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS.</p> <p>Pra + A↑ bzw. Pra + A↓: Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. größeren Schaden von Prasugrel + ASS.</p> <p>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.

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.

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 [35]. 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 ($p = 0,006$) [42]. 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) $p = 0,040$] [35].

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 0,99, 95 %-KI 0,81-1,21; $p = 0,92$ bzw. HR 1,03, 95 %-KI 0,69-1,53; $p = 0,89$) [42]. 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 [34]. 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 [34].

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 und in Teilen bereitgestellt.

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

^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 [42] wird die Gesamtmortalität verwendet.

endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt [43]. 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 [44].

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 fairer 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.

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 an nicht tödlichen Myokardinfarkten (inklusive durch kardiale Biomarker diagnostizierter Myokardinfarkte), Schlaganfällen (mit der Einschränkung auf Patienten ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen in der Anamnese) und die dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße. Demgegenüber stand eine 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 [45,46]; 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.

Die Definition des Myokardinfarktes in der TRITON-Studie ähnelt der, die im Jahre 2007 als „Universaldefinition“ des Myokardinfarktes formuliert wurde [47]. Diese 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 [45,46] 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 [47].

Für die nicht tödlichen Myokardinfarkte im Rahmen der TRITON-Studie (in der Studienpopulation) wurde post hoc eine Auswertung nach den Kriterien der Universaldefinition vorgenommen [40], wobei als kardiale Biomarker Troponin- oder CK-MB-Werte verwendet wurden. Danach waren von den Myokardinfarkten (Erst- oder

Rezidivereignisse) 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 [45]. 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 [48] 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 [49]. 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 [50]. 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 [51]. 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 [52].

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 [53]. Major-Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation 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 [54]. 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 Revaskularisationen 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 [55]. 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 Verbesserung der Transparenz und Klärung der klinischen Relevanz der in der TRITON-Studie diagnostizierten nicht tödlichen Myokardinfarkte hatte das IQWiG von der Firma Lilly eine Auswertung zu solchen periprozeduralen 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 nicht zur Verfügung gestellt (5.1.3). Ersatzweise wurden zur Abschätzung der klinischen Relevanz der in der TRITON-Studie erfassten nicht tödlichen Myokardinfarkte daraufhin solche Myokardinfarkte mit zur Nutzenbewertung herangezogen, die in der Studie von den behandelnden Ärzten nach den im klinischen Alltag üblichen Kriterien diagnostiziert wurden. Diese Auswertung enthält keine periprozeduralen Myokardinfarkte, die ausschließlich anhand kardialer Biomarker diagnostiziert wurden. Die Ergebnisse lagen allerdings nur für die Studienpopulation und nur über die gesamte Studiendauer vor. Nach den Analysen der TRITON-Studie durch einen Reviewer (Marciniak) im Rahmen des FDA-Reviews für Prasugrel waren die von den Zentren berichteten nicht tödlichen Myokardinfarkte hinsichtlich Mortalität und klinischer Prognose von höherer Aussagekraft als die vom zentralen Komitee adjudizierten nicht tödlichen Myokardinfarkte: bei den Patienten mit von den Prüfböden berichteten Myokardinfarkten betrug die Mortalität 18,8 % bzw. 14,2 % (Clopidogrel bzw. Prasugrel) und bei den Patienten mit vom zentralen Komitee adjudizierten nicht tödlichen Myokardinfarkten 13,3 % bzw. 11,4 %. Auffällig war vor allem, dass die Mortalität bei den vom zentralen Komitee adjudizierten periprozeduralen Myokardinfarkten (4,5 % bzw. 2,6 %) kaum von der Mortalität bei Patienten ohne Myokardinfarkt abwich (2,4 % bzw. 2,8 %). Der Reviewer kommt zu dem Schluss, dass „periprozedurale Myokardinfarkte gemäß Adjudizierung durch das zentrale Komitee nicht als äquivalent mit den anderen Komponenten des primären Endpunktes betrachtet werden sollten“ [32].

In der gesamten Studienpopulation wurden unter Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS ärztlich diagnostizierte Myokardinfarkte statistisch signifikant um 32 % reduziert und im Kollektiv der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ebenfalls signifikant um 29 %. Die relative Risikoreduktion war damit für die ärztlich diagnostizierten Myokardinfarkte numerisch etwas deutlicher als die Reduktion der Myokardinfarkte gemäß Definition in der TRITON-Studie (jeweils 23 %). Die Relation ärztlich diagnostizierter Myokardinfarkte zu Myokardinfarkten gemäß Definition in der TRITON-Studie betrug im Gesamtkollektiv 0,33 (Prasugrel + ASS) bzw. 0,37 (Clopidogrel + ASS) und im Kollektiv

instabile Angina / NSTEMI 0,35 bzw. 0,38 und war damit in allen Gruppen weitgehend vergleichbar. Die absolute Risikoreduktion unter Prasugrel + ASS war für ärztlich diagnostizierte Myokardinfarkte sowohl im Gesamtkollektiv (1,1 %) als auch bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI (1,0 %) geringer als die Reduktion der Myokardinfarkte gemäß Definition in der TRITON-Studie (jeweils 2,1 % in den Kollektiven).

Als Schätzung ergab sich hieraus, dass von ärztlicher Seite diagnostizierte nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb der Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bis zum Studienende durch Prasugrel / ASS signifikant relativ um 30 % [OR (95 %-KI): 0,69 (0,53; 0,90)] und absolut um 1 % vermindert werden dürften. Auf eine Schätzung der entsprechenden Ergebnisse über 12 Monate für die Zulassungspopulation wurde verzichtet.

Hinsichtlich der beschriebenen Relation von nicht tödlichen Myokardinfarkten weist auch Serebruany auf deutliche Diskrepanzen zwischen den durch Prüfarzte berichteten und den vom zentralen Komitee adjudizierten primären Endpunktereignissen hin [56]. Die von den Prüfarzten berichteten primären Endpunktereignisse wurden danach in der Studienpopulation nur numerisch, nicht aber signifikant durch Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel vermindert (6,61 % vs. 7,43 %; $p = 0,059$). Auffällig war zudem, dass alle Myokardinfarkte (und auch Stentthrombosen) erst mit deutlicher zeitlicher Verzögerung vom Komitee adjudiziert wurden. Den Auswertungen von Serebruany lagen publizierte FDA-Daten zugrunde.

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz für nicht tödliche Myokardinfarkte, deren Diagnose allein auf kardialen Biomarkern beruht, und des Fehlens einer Auswertung von nicht tödlichen Myokardinfarkten, die durch die behandelnden Ärzte innerhalb der Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI nach einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten erhoben wurden, ist der Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für nicht tödliche Myokardinfarkte eingeschränkt.

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 [57]. In der ACUTY-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 [58,59].

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 [11,60]. 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 [61,62]. Das ACCP empfiehlt bei Patienten mit NSTEMI, die eine PCI erhalten sollen, Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor der PCI zu geben [63].

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. Damit erfolgte die Verabreichung von Clopidogrel nicht konform mit aktuellen Leitlinien zur Therapie von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI.

Eine stärkere und schnellere Hemmung der Thrombozytenaggregation durch 60 / 10 mg Prasugrel im Vergleich zu 600 / 75 mg Clopidogrel [64] – also im Vergleich zu einer höheren Clopidogrel „loading-dose“, die in mehreren Leitlinien bei instabiler Angina / NSTEMI empfohlen wird, aber in Deutschland nicht zugelassen ist – ist beschrieben. Hierin kann zumindest im Vergleich zu einem standardgemäßen Einsatz von Clopidogrel eine systematische Verzerrung der Ergebnisse der TRITON-Studie zugunsten von Prasugrel gesehen werden, da die verspätete Gabe einen Vorteil für die schneller wirkende Substanz Prasugrel darstellt. Unterstützt wird dies durch Sekundäranalysen von TRITON, die zeigen, dass etwa 40 % der Reduktion von Myokardinfarkten unter Prasugrel bereits innerhalb der ersten 3 Tage erreicht wird und hiervon der größte Teil bereits am ersten Tag, also relevante Therapieeffekte schon direkt nach Randomisierung zu beobachten sind [65].

Auch die Resultate der vorliegenden Nutzenbewertung weisen darauf hin, dass die generell späte Gabe der Prüfmedikation in TRITON selektiv Prasugrel begünstigt hat. Für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte ergab ein Interaktionstest Anhaltspunkte (nach 12 Monaten) bzw. einen Nachweis (nach 30 Tagen) dafür, dass der Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnte. Wurde die Studienmedikation vor der PCI verabreicht, fand sich für nicht tödliche Myokardinfarkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wurde die Behandlung erst im Rahmen der PCI (d. h. gemäß Studiendefinition bis 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors) oder nach der PCI begonnen, war die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit

instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation dagegen statistisch signifikant reduziert.

Blutungsereignisse

Für die Behandlung mit Prasugrel + ASS ergab sich gegenüber der Behandlung mit Clopidogrel + ASS eine statistisch signifikante höhere Rate an hämorrhagischen UE und hämorrhagischen 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 23).

Im Vergleich zu den signifikanten Blutungen lag die Rate an hämorrhagischen SUE in allen betrachteten Populationen statistisch signifikant höher. Entsprechend muss davon ausgegangen werden, dass nicht alle der hämorrhagischen SUE durch den Parameter „signifikante Blutungen (= TIMI-Major- oder Minor-Blutungen) im Rahmen einer koronaren Bypassoperation“ erfasst wurden. Die naheliegende Erklärung hierfür ist, dass die Auswertung von hämorrhagischen SUE auch solche umfasst, die bei Patienten im Rahmen einer koronaren Bypassoperation auftraten. Aus Sicht des IQWiG ist es nicht nachvollziehbar, warum die Firma Lilly auf Anfrage keine zusammenfassende Auswertung für alle signifikanten Blutungen vorlegen wollte, unabhängig davon, 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 der signifikanten Blutungen, die im Rahmen koronarer Bypassoperationen auftraten, ist 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.

Um einen Eindruck über die Robustheit der Ergebnisse für signifikante Blutungen in der Zulassungspopulation nach 360 Tagen zu bekommen, wurden Fall-Szenarien entwickelt, bei denen die Blutungsereignisse im Rahmen von koronaren Bypassoperationen in unterschiedlicher Weise berücksichtigt wurden. Daten zu den signifikanten Blutungen im

Rahmen koronarer Bypassoperationen waren jedoch nur für die Patienten der Studienpopulation verfügbar, die bis zum Studienende eine koronare Bypassoperation erhielten. Insofern stellen die entsprechenden Sensitivitätsanalysen lediglich Abschätzungen dar. In allen betrachteten Szenarien ergab sich eine numerisch höhere Rate signifikanter Blutungen in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS, die – bis auf das für Prasugrel + ASS (analysebedingt a priori) günstigste Szenario – auch statistisch signifikant war.

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

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 [32]. 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.

6.2.2 Kurzeitanwendung

Die Auswertung der 30-Tages-Daten aus der JUMBO- und TRITON-Studie im Rahmen von Meta-Analysen ergab für die Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei Patienten

mit instabiler Angina / NSTEMI. Die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte (inklusive Myokardinfarkten, die anhand von kardialen Biomarkern identifiziert wurden) war statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Prasugrel + ASS. Dem gegenüber stand eine statistisch signifikant höhere Rate signifikanter Blutungen (non CABG) zuungunsten von Prasugrel + ASS.

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 ergaben die 30-Tages-Daten aus der TRITON-Studie gegenüber den Ergebnissen nach 12-monatiger Behandlung allerdings nicht nur einen Anhaltspunkt dafür, dass die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte abhängig ist vom Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation, sondern einen Nachweis, da der entsprechende Interaktionstest für diesen Analysezeitpunkt statistisch signifikant ausfiel. Der Vorteil einer Reduktion von nicht tödlichen Myokardinfarkten (inklusive kardialer Biomarker) unter einer Behandlung mit Prasugrel + ASS lag in der TRITON-Studie entsprechend nur dann vor, wenn Clopidogrel + ASS erst im Rahmen der PCI verabreicht wurde. Mangels Daten konnten analoge Auswertungen für die nicht tödlichen Myokardinfarkte, die von den behandelnden Ärzten diagnostiziert wurden, nicht durchgeführt werden.

Für Blutungsereignisse zeigte sich nach 30 Tagen eine statistisch signifikant höhere Rate für signifikante Blutungen (non CABG) 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. Da eine Auswertung für Infarkte, die sich nicht nur auf kardiale Biomarker, sondern auch auf klinische Parameter wie

EKG oder länger anhaltende Brustschmerzen stützt, und für signifikante Blutungen insgesamt, d. h. im Rahmen und nicht im Rahmen koronarer Bypassoperationen, von der Firma Lilly nicht vorgelegt wurde, ist auch eine abschließende Aussage zur Nutzen-Schaden-Bilanz nicht möglich.

In diesem Zusammenhang stellen auch die publizierten Ergebnisse [42] 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.

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 STEMI in der TRITON-Studie sind deshalb für den Nutznachweis von Prasugrel in dieser Indikation nicht geeignet. 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, wenngleich 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 nicht tödliche Myokardinfarkte gemäß Definition in der TRITON-Studie auf als unter Clopidogrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,70 (0,53; 0,92); $p = 0,009$]. Relativ (30 %) und absolut (2,6 %) war die Reduktion der Ereignisrate nahezu identisch mit der, die auch bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation zu finden war. Allerdings war im Unterschied zu Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI die maximale Risikoreduktion schon nach 30 Tagen praktisch vollständig erreicht. Daten für ärztlich diagnostizierte nicht tödliche Myokardinfarkte waren nur für STEMI-Patienten in der Studienpopulation der TRITON-Studie verfügbar (also ohne Einschränkungen durch die Zulassungsbedingungen für Prasugrel) und nur über die gesamte Studiendauer der Studie. Hier zeigte sich aber ein ähnliches Bild wie für die ärztlich diagnostizierten nicht tödlichen Myokardinfarkte bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI: Ärztlich diagnostizierte Myokardinfarkte bildeten nur etwa 30 % der nach den Studienkriterien definierten nicht tödlichen Myokardinfarkte, sie

traten unter Prasugrel + ASS auch signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,63 (0,41; 0,97); $p = 0,034$] und die absolute Reduktion der Ereignisse (1,1 %) war auch deutlich geringer als die Reduktion der nach den Studienkriterien definierten nicht tödlichen Myokardinfarkte. 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 oder nicht tödlicher Schlaganfall trat bei den STEMI-Patienten unter Prasugrel + ASS signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,74 (0,58; 0,94); $p = 0,013$]. Die relative (25 %) und absolute (2,7 %) Reduktion der Ereignisrate war auch hier nahezu identisch mit der auch bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation beobachteten.

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. 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.

Mit einer Ausnahme (nicht tödliche Schlaganfälle) entsprachen somit die Ergebnisse für die wesentlichen Endpunkte beim Vergleich von Prasugrel + ASS mit Clopidogrel + ASS bei STEMI-Patienten der TRITON-Studie, die die Zulassungsbedingungen für Prasugrel erfüllten, qualitativ und auch quantitativ denen bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI in der Zulassungspopulation der TRITON-Studie. Allerdings zeigte sich numerisch im Unterschied zu Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI die maximale Risikoreduktion für nicht tödliche Myokardinfarkte bei Patienten mit STEMI schon nach 30 Tagen.

7 Fazit

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

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS.

Die primär relevante TRITON-Studie ergab Hinweise auf einen Zusatznutzen von Prasugrel hinsichtlich der Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen (bei Patienten mit Gefäßvorerkrankungen) und dringlichen Revaskularisationen initial behandelter Koronargefäße. Bezüglich der Reduktion von Myokardinfarkten ist dieser Hinweis allerdings eingeschränkt, da keine aussagekräftige Auswertung zu Myokardinfarkten mit klinischer Relevanz für die Zulassungspopulation vorlag. Eine abschließende Bewertung war im vorliegenden Bericht nicht möglich, da der Hersteller von Prasugrel die angefragten Daten nicht übermittelt hat. Darüber hinaus liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass sich Effektunterschiede zwischen Prasugrel und Clopidogrel nur dann zeigen, wenn die jeweilige Behandlung erst vergleichsweise spät (frühestens zu Beginn der Koronarintervention) gegeben wird.

Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein eingeschränkter Hinweis auf einen höheren 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 and Company. 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 and Company. 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 and Company. 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 and Company. 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.

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.

Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer 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, Ruzylo 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)

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.

Eli Lilly and Company. 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.

Eli Lilly and Company. 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

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); 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 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, Tcheng 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. Eflient: 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. 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.
33. Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; summary review; part 1-13 [online]. 09.01.2009 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm.
34. 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.
35. Eli Lilly and Company. 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.
36. Eli Lilly and Company. 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.
37. Daiichi-Sankyo, Eli Lilly and Company Limited. 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>.
38. Eli Lilly and Company. 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.
39. Eli Lilly and Company. 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.
40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 453-464.
56. Serebruany VL. Delays of event adjudication in the TRITON trial. *Cardiology* 2010; 115(3): 217-220.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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>.
62. 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>.
63. 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.
64. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2008; 29(1): 21-30.
65. 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.
66. 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.
67. 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 2010 Week 13

#	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 2010 March 05

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review und RCT: Wong [66].

#	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 [66].

RCT: Glanville [67].

#	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**

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)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessment)

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 E3**

1. Bonaca MP, Wiviott SD, Sabatine MS, Buros 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, Dit 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. 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.
13. 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.

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.

Nicht E6

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

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

13. 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.

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. 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.
3. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(4): 335-343.
4. Scott DM, Norwood RM, Parra D. P2Y₁₂ inhibitors in cardiovascular disease: focus on prasugrel. *Ann Pharmacother* 2009; 43(1): 64-76.
5. Spinler SA, Rees C. Review of prasugrel for the secondary prevention of atherothrombosis. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(5): 383-395.
6. Veverka A, Hammer JM. Prasugrel: A new thienopyridine inhibitor. *Journal of Pharmacy Practice* 2009; 22(2): 158-165.

Anhang D – Informationen zu laufenden potenziell relevanten Studien

Protokollnummer	Publikationsstatus
http://apps.who.int/trialsearch/	
CTRI/2009/091/000571	Keine Publikation genannt.
CTRI/2009/091/000976	Keine Publikation genannt.
http://clinicaltrials.gov	
NCT00954707	Keine Publikation genannt.
NCT00977938	Keine Publikation genannt.
<u>NCT00830960</u> H7T-MC-TACE	Keine Publikation genannt.
Unterlagen von Lilly Deutschland GmbH	
H7T-MC-TACW	Keine Publikation genannt.
H7T-MC-TADF	Keine Publikation genannt.

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

Tabelle 33: 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 34: Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis im Bezug zur Index-PCI

		Anzahl der Patienten mit Verabreichung der Aufsättigungsdosis zum angegebenen Zeitpunkt (%)			
		N^a	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)
<p>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.</p>					

Tabelle 35: 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 36: 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 37: Gesamtmortalität

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert
Patienten < 75 Jahre, \geq 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 38: 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 39: Nicht tödliche Myokardinfarkte

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert	ärztliche Diagnose 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)	0,007			
	C + A	1414	101 (7,1)					
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	238 (4,4)	0,70 (0,59; 0,82)	< 0,001			
C + A	5383	337 (6,3)						
360 Tage	STEMI							
	Pra + A	1452	90 (6,2)	0,70 (0,53; 0,92)	0,009			
	C + A	1414	124 (8,8)					
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	335 (6,2)	0,71 (0,61; 0,81)	< 0,001			
C + A	5383	466 (8,7)						
Studienende	STEMI							
	Pra + A	1452	94 (6,5)	0,72 (0,55; 0,94)	0,014			
	C + A	1414	126 (8,9)					
	AKS gesamt							
	Pra + A	5421	345 (6,4)	0,71 (0,61; 0,81)	< 0,001			
C + A	5383	480 (8,9)						

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Nicht tödliche Myokardinfarkte (Fortsetzung)

Ausgewertete Population Erhebungszeitpunkt	Population Vergleich	N	Gesamtrate mit Enzymwerten n (%)	Gruppenunterschied Pra vs. C HR (95 %-KI)	p-Wert	ärztliche Diagnose 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)	0,016	33 (1,9)	0,63 (0,41; 0,97)	0,034
	C + A	1765	156 (8,8)			52 (3,0)		
	AKS gesamt							
Pra + A	6813	475 (7,0)	0,76 (0,67; 0,85)	< 0,001	158 (2,3)	0,68 (0,56; 0,84)	< 0,001	
C + A	6795	620 (9,1)			229 (3,4)			
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 40: 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 41: 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)			
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. 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 42: 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 behandelter KoronargefäÙe 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 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
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 43: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

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	83 (5,7)	0,64 (0,49; 0,84)	0,001 ^a
	C + A	1414	125 (8,8)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	269 (5,0)	0,70 (0,60; 0,82)	<0,001 ^a
C + A	5383	377 (7,0)			
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1452	117 (8,1)	0,74 (0,58; 0,94)	0,013 ^a
	C + A	1414	152 (10,8)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	414 (7,6)	0,73 (0,65; 0,83)	< 0,001 ^a
C + A	5383	552 (10,3)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1452	123 (8,5)	0,76 (0,60; 0,96)	0,023 ^a
	C + A	1414	155 (11,0)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5421	433 (8,0)	0,75 (0,66; 0,84)	< 0,001 ^a
C + A	5383	569 (10,6)			
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	< 0,001
C + A	6795	749 (11,0)			
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1769	174 (9,8)	0,79 (0,65; 0,97)	0,019 ^c
	C + A	1765	216 (12,2)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	6813	643 (9,4)	0,81 (0,73; 0,90)	< 0,001 ^c
C + A	6795	781 (11,5)			

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall (Fortsetzung)

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; 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 44: 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 45: Blutungsereignisse

Ausgewertete Population	Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG ^a n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert ^b	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
Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese					
30 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	28 (2,0)	219 (15,3)	29 (2,0)
	C + A	1396	33 (2,4)	178 (12,8)	22 (1,6)
			0,82; 0,518	1,23; 0,053 ^e	1,29; 0,372 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	103 (1,9)	875 (16,2)	111 (2,1)
C + A	5337	84 (1,6)	699 (13,1)	81 (1,5)	
		1,22; 0,185	1,29; <0,001 ^f	1,36; 0,034 ^g	
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	47 (3,3)	376 (26,2)	66 (4,6)
	C + A	1396	43 (3,1)	268 (19,2)	43 (3,1)
			1,07; 0,831	1,50; <0,001 ^e	1,52; 0,035 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	175 (3,2)	1451 (26,9)	254 (4,7)
C + A	5337	143 (2,7)	1087 (20,4)	176 (3,3)	
		1,22 (0,97; 1,53); 0,088	1,44 (1,32; 1,58); <0,001 ^f	1,45 (1,19; 1,76); <0,001 ^g	
Studienende	STEMI				
	Pra + A	1434	49 (3,4)	382 (26,6)	68 (4,7)
	C + A	1396	45 (3,2)	278 (19,9)	47 (3,4)
			1,06; 0,834	1,46; <0,001 ^e	1,43; 0,064 ^e
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	188 (3,5)	1489 (27,6)	274 (5,1)
C + A	5337	148 (2,8)	1111 (20,8)	185 (3,5)	
		1,27 (1,02; 1,58); 0,035	1,45 (1,33; 1,59); <0,001 ^f	1,49 (1,23; 1,80); <0,001 ^g	

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Blutungsereignisse (Fortsetzung)

Ausgewertete Population	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
Studienpopulation					
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 45: Blutungsereignisse (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 46: Sensitivitätsanalysen: signifikante Blutungen, non CABG und CABG

Population Vergleich	N	Rate signifikanter Blutungen non CABG (Patienten < 75 Jahre, ≥ 60kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese – 360 Tage) n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert	N _{OP}	Rate signifikanter Blutungen CABG (Studienpopulation – Studienende) n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert	Rate signifikanter Blutungen non CABG + CABG n (%) Gruppenunterschied Pra vs. C OR (95 %-KI); p-Wert		
					(a)	(b)	(c)
STEMI							
Pra + A	1434	47 (3,3)	75	15 (20,0)	62 (4,3)	47 (3,3)	62 (4,3)
C + A	1396	43 (3,1)	83	5 (6,0)	43 (3,1)	48 (3,4)	48 (3,4)
		1,07 (0,70; 1,62) 0,831		3,90 (1,34; 11,33) 0,008	1,42 (0,96; 2,11) 0,091	0,95 (0,63; 1,43) 0,835	1,27 (0,86; 1,86) 0,244
<p>A: Acetylsalicylsäure; CABG: Coronary Artery Bypass Graft (koronare Bypassoperation); C: Clopidogrel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der behandelten Patienten (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation); N_{OP}: Anzahl der behandelten Patienten mit einer koronaren Bypassoperation; n: Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben; OR: Odds-Ratio; Pra: Prasugrel; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p> <p>Verschiedene Annahmen (OR, asymptotisches KI, p-Wert aus Fisher Test selbst berechnet):</p> <p>(a): Pra: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören zu den Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese; C: keiner der Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehört zu den Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (schlechtester Fall).</p> <p>(b): Pra: keiner der Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehört auch zu den Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese; C: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zu den Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (bester Fall).</p> <p>(c): Pra: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zu den Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese; C: alle Patienten der Studienpopulation mit signifikanten Blutungen CABG gehören auch zu den Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (neutraler Fall).</p>							

Tabelle 47: 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)		
	C + A	1396	2 (0,1)		
	AKS gesamt				
	Pra + A	5390	3 (0,1)		
	C + A	5337	6 (0,1)		
360 Tage	STEMI				
	Pra + A	1434	18 (1,3)	1,17	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	0,260
	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 47: 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>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 48: 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 48: 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; 0,696	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-Streckenherbungsinfarkt; 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-Streckenherbungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

Tabelle 49: Kumulative Ereignisraten im Zeitverlauf für nicht tödliche Myokardinfarkte sowie hämorrhagische SUE bei Patienten mit STEMI (Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg, keine TIA oder Schlaganfall in der Anamnese)

Erhebungszeit- punkt (Tage)	Ereignisraten (%)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)	Ereignisraten (%)		Differenz (Pra + A – C + A)	Ratio (Pra + A / C + A)
	nicht tödlicher MI Pra + A	C + A			nicht tödlicher MI (ärztliche Diagnose) Pra + A	C + A			Hämorrhagische SUE Pra + A	C + A		
30	4,8	7,1	–2,3	0,7					2,6	2,4	0,2	1,1
360	6,2	8,8	–2,6	0,7					5,6	4,4	1,2	1,3
464 (Studienende)	6,5	8,9	–2,4	0,7					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.