

# **Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom**

**Dokumentation und Würdigung der  
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag A09-02  
Version 1.0  
Stand: 21.06.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

25.08.2009

**Interne Auftragsnummer:**

A09-02

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Behandlung von Patienten über 75 Jahre .....	2
2.1.2 Therapiedauer .....	2
2.1.3 Behandlung mit ASS-Monotherapie .....	3
2.1.4 Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten.....	5
2.1.5 Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis als patientenrelevanter Endpunkt .....	6
<b>2.2 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus         Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der         wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) .....</b>	<b>10</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der         wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat .....</b>	<b>12</b>
<b>4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>13</b>
4.4.1 Begrüßung und Einleitung .....	13
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis .....	13
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Verschiedenes .....	21
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>27</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACC / AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
AKS	Akutes Koronarsyndrom
APTOR	Antiplatelet Treatment Observational Registry
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
UE	Unerwünschtes Ereignis

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 15.03.2010 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 03.03.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.04.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 12.05.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## 2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

### 2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die vorliegenden Stellungnahmen beschäftigen sich mit den Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung hinsichtlich der Population, der Prüf- und Vergleichsintervention und der patientenrelevanten Endpunkte.

#### 2.1.1 Behandlung von Patienten über 75 Jahre

In einer Stellungnahme wurde mit Verweis auf die Fachinformation [1] angeführt, dass die Formulierung des Ausschlusses von Patienten  $\geq 75$  Jahre, die mit Prasugrel behandelt werden, sachlich nicht korrekt sei. Dem Argument ist zuzustimmen. Zur Klarstellung wurde der Berichtsplan dahin gehend geändert, dass die Behandlung von Patienten  $\geq 75$  Jahre im Allgemeinen nicht empfohlen, eine Behandlung nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt aber möglich ist. Hierbei ist zu beachten, dass nach einer 60-mg-Aufsättigungsdosis eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden sollte.

Eine weitere Stellungnahme führte an, dass die Einschränkung der für die Nutzenbewertung ausgewählten Studienpopulation bezüglich Alter und Anamnese ( $< 75$  Jahre und ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese) nicht repräsentativ für die in der täglichen Praxis betroffenen Patienten sei. Der Stellungnehmende geht davon aus, dass diese Einschränkung nur aufgrund der Zulassungssituation für Prasugrel gemacht wurde. Die Nichtrepräsentativität der Studienpopulation bei einer Einschränkung auf  $< 75$  Jahre zeige sich laut Stellungnahme auch in der Patientencharakteristik der kürzlich durchgeführten Plato-Studie mit einem Anteil von ca. 4 % Patienten mit Schlaganfällen in der Anamnese und ca. 15 % Patienten über 75 Jahre [2].

Die Annahme, dass die Einschränkung durch die Zulassung für Prasugrel bedingt ist, ist korrekt. Für andere Prüfpräparate werden die für diese geltenden Zulassungskriterien zugrunde gelegt. Wie oben angeführt, ist eine Behandlung der Patienten über 75 Jahre mit Prasugrel mit einer niedrigeren Dosierung (5 mg) im Rahmen der Zulassung möglich. Eine Änderung für den Berichtsplan ergibt sich aus dieser Stellungnahme nicht.

#### 2.1.2 Therapiedauer

In einer Stellungnahme wurde mit Bezug auf die Fachinformation [1] dargestellt, dass eine Behandlung mit Prasugrel über 12 Monate hinaus als *Off-Label*-Behandlung zu bewerten sei.

Der Berichtsplan solle die zugelassene maximale Behandlungsdauer von Prasugrel berücksichtigen.

Die Bewertung erfolgt auf Basis der Zulassung. Entsprechend wird im Rahmen der Nutzenbewertung eine Behandlung mit Prasugrel bis maximal 12 Monate berücksichtigt. Der Berichtsplan wurde ergänzt um den Hinweis auf die zulässige Therapiedauer.

### **2.1.3 Behandlung mit ASS-Monotherapie**

In den Stellungnahmen wurde die Streichung des Vergleichs Prasugrel + ASS vs. ASS in der Monotherapie gefordert und darauf verwiesen, dass eine Monotherapie mit ASS in den ersten 12 Monaten nach einem Akutereignis nicht im Einklang mit den Grundsätzen ethischer Arzneimittelforschung sowie der evidenzbasierten Medizin stehe.

Der Vergleich gegenüber einer Monotherapie mit ASS ist Teil des Auftrages, der vom G-BA an das IQWiG vergeben wurde. Eine Behandlung von Patienten mit der ASS-Monotherapie ist in besonderen Situationen durchaus vertretbar, z. B. für Patienten mit einer Clopidogrel-Unverträglichkeit oder wenn Kontraindikationen für Clopidogrel vorliegen. Weiterhin ist die Patientenpräferenz zu berücksichtigen. Aufgrund des höheren Blutungsrisikos unter einer dualen Behandlung sollte dem Patienten nach entsprechender Aufklärung die Möglichkeit einer Monotherapie mit ASS offenstehen. Die Vor- und Nachteile der Behandlung mit einer ASS-Monotherapie gegenüber einer dualen Therapie können methodisch am sichersten durch entsprechende Studiendaten aufgezeigt werden. Eine umfassende Nutzenbewertung von Prasugrel sollte auch die Monotherapie mit ASS erfassen, so denn entsprechende Studien vorliegen.. Für ASS ist die Zulassung bei der Behandlung von Patienten mit einem AKS nicht auf eine duale Therapie eingeschränkt [3], d. h. eine Monotherapie mit ASS ist im Rahmen der Zulassung möglich. Einer der Stellungnehmenden befürchtete, dass aus einem Vergleich gegenüber einer Monotherapie mit ASS der Vorwurf abgeleitet wird, dass der Hersteller das Prüfprodukt in ein positives Licht stellen will. Diese Befürchtung ist unbegründet, solange aus der durchgeführten Studie keine Schlüsse gezogen werden, die nicht entsprechend belegt sind. Dies wäre z. B. der Fall, wenn aus einem Vergleich Prasugrel + ASS vs. ASS indirekt abgeleitet würde, dass Prasugrel + ASS besser oder schlechter als Clopidogrel + ASS wirkt. Dass die alleinige Gabe von ASS im Rahmen von Studien durchführbar ist und offenbar nicht als unethisch von den zuständigen Kommissionen abgelehnt wird, zeigt auch die von der Firma Lilly zurzeit durchgeführte Studie H7T-MC-TACM. In dieser Studie werden geplante 240 Patienten mit AKS vor einer Koronarangiografie nach einer Loading Dose Prasugrel oder Clopidogrel bis zu 11 Tage nur mit ASS in der Monotherapie weiterbehandelt.

Für die Streichung des Vergleichs von Prasugrel + ASS mit einer Monotherapie mit ASS wurden in den Stellungnahmen zusätzlich folgende Argumente vorgebracht, die auch belegen sollen, dass eine Kombinationstherapie grundsätzlich über 12 Monate durchgeführt werden sollte:

1. Die ASS-Monotherapie entspricht nicht dem Goldstandard einer Behandlung des STEMI oder NSTEMI-AKS, wie sie sich aus den Leitlinien der ESC [4,5] und des ACC / AHA [6] ergibt.
2. Die Beobachtungsstudie APTOR II [7] und deutsche Verordnungsdaten aus dem Jahre 2008 [8] belegen, dass die aktuellen Leitlinien auf breiter Basis in der Patientenbehandlung umgesetzt werden.
3. In RCTs [9,10] wurde die Überlegenheit der dualen Aggregationshemmung (ASS + Ticlopidin) im Vergleich zur ASS-Monotherapie gezeigt.
4. Die duale Plättchentherapie für 12 Monate nach akutem Koronarsyndrom mit erfolgter Koronarintervention ist lebensrettend.

Insgesamt schlussfolgern die Stellungnehmenden daraus, dass eine fehlende bzw. zu kurze Verordnung der dualen Plättchenhemmung die Patientensicherheit nach koronarer Stentimplantation gefährde.

Aus den Stellungnahmen bzw. zitierten Leitlinien wird deutlich, dass in der Regel eine duale Therapie für Patienten mit STEMI oder NSTEMI-AKS empfohlen wird. Der Zeitraum, über den eine duale Therapie eingesetzt werden sollte, ist allerdings unklar. Die in den Stellungnahmen genannten Leitlinien stellen hierbei eine selektive Auswahl dar. So gibt beispielsweise die nicht in den Stellungnahmen zitierte Leitlinie des SIGN [11] nochmals deutlich abweichende Empfehlungen (Zeitraum der dualen Therapie 3 Monate bei NSTEMI-AKS und 1 Monat bei STEMI). Auch in den Leitlinien des ACC/AHA [12] ist die Behandlungsdauer für die duale Therapie nicht zwingend auf 12 Monate festgelegt: So wird für Patienten mit NSTEMI-AKS, die einen Metallstent bekommen, die duale Therapie für mindestens 1 Monat empfohlen und nur unter „idealen Bedingungen“ für 12 Monate. Über einen Zeitraum von 12 Monaten hinaus wurde von Park 2010 [13] gezeigt, dass die Fortführung der Behandlung mit Clopidogrel + ASS für Patienten, die nach einer Koronarintervention einen medikamentenbeschichteten Stent erhalten, im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkten und der kardiovaskulären Mortalität aufweist.

Zusammenfassend sind somit Studien vorstellbar und auch sinnvoll, bei denen Patienten nach anfänglicher dualer Therapie auf eine Monotherapie mit ASS umgestellt werden und diese Therapiestrategie mit einer mehrmonatigen dualen Therapie verglichen wird.

Die vorgelegten Daten (siehe Anhang: „Dokumentation der Stellungnahmen“) aus der APTOR-II-Studie in Deutschland [7] und die deutschen Verordnungsdaten [8] sollen die Aussage der Stellungnehmenden unterstützen, dass die Leitlinienempfehlungen einer Behandlung mit einer dualen Therapie auf breiter Basis umgesetzt werden. Die Daten zeigen, dass im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit AKS die duale Therapie mit



Clopidogrel und ASS eingesetzt wird. Inwiefern und über welchen Zeitraum die duale Therapie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus fortgesetzt wird, ist anhand der Daten allerdings nicht ersichtlich.

In der Stellungnahme wurde auf 2 RCTs [9,10] verwiesen, in denen eine Behandlung mit Ticlopidin + ASS vs. ASS in der Monotherapie über einen Behandlungszeitraum von 1 Monat verglichen wurde und die eine Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigen sollen. Die Darstellung der Stellungnehmenden ist teilweise falsch, da in der Studie Hall 1996 [9] über den Zeitraum von 1 Monat entgegen der Behauptung kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Stentthrombosen oder anderen klinischen Endpunkten zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt wurde. Überdies hat Ticlopidin keine Zulassung mehr für die Behandlung von Patienten mit AKS [14].

Für die Aussage, dass die Kombinationstherapie lebensrettend wirkt, gibt es keinen Beleg, da sich aus den vorliegenden Studien kein Nachweis für einen Überlebensvorteil durch die duale Therapie ergibt [15]. Auf welcher Datenbasis die Aussage der Stellungnehmenden beruht, ist unklar.

Als Konsequenz aus den Stellungnahmen wird der Berichtsplan hinsichtlich der Vergleichstherapie um die Möglichkeit ergänzt, mit einer dualen Therapie zu beginnen und anschließend mit einer ASS-Monotherapie weiterzubehandeln. Darüber hinaus wird im Berichtsplan klarer dargestellt, dass die Bewertung für Patienten mit NSTEMI-AKS und STEMI getrennt erfolgt (siehe auch Abschlussbericht A04-01B [15]).

#### **2.1.4 Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten**

Von einem Stellungnehmenden wurde für den Endpunkt Blutungen gefordert, die Definition des Grades „schwerwiegend“ anzugeben. Die Angabe einer konkreten Definition des Endpunktes schwerwiegende Blutung im Berichtsplan erscheint aus Sicht des IQWiG nicht sinnvoll, da es verschiedene gebräuchliche Operationalisierungen dieses Endpunktes gibt (siehe z. B. Abschlussbericht „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ [15]).

Einer der Stellungnehmenden kritisiert, dass im vorläufigen Berichtsplan die anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin für die geplante Nutzenbewertung von Prasugrel nicht berücksichtigt würden. Dabei stützt sich der Stellungnehmende einerseits auf eine Publikation von Kunz et al. [16], die auf die GRADE-Methodik verweist, und andererseits auf einen Abschnitt des Allgemeinen Methodenpapiers (Version 3.0) des IQWiG [17], aus dem hervorgeht, dass sich die Nutzenbewertung und die Einschätzung der Stärke der Ergebnis(un)sicherheit an internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin orientieren sollen, wie sie z. B. von der GRADE-Gruppe erarbeitet werden.

Die Nutzenbewertung für Prasugrel erfolgt auf der Basis der Methoden 3.0 des IQWiG und berücksichtigt entsprechend internationale Standards der evidenzbasierten Medizin. Für die Nutzenbewertung und die Beurteilung der Ergebnisunsicherheit stellt die GRADE-Methodik nur einen gangbaren Weg dar. Das IQWiG stützt sich auch auf andere international akzeptierte Methoden wie die der Cochrane Collaboration. Zudem ist die von GRADE verwendete Methode kongruent zu der des IQWiG und der Cochrane Collaboration.

Weiterhin wurde auf das SGB V verwiesen, in dem die Grundzüge geregelt werden, gemäß denen der Patientennutzen berücksichtigt werden soll, und es wurde kritisiert, dass im vorläufigen Berichtsplan keine Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen umgesetzt wurde, wie sie im Methodenpapier zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten [18] beschrieben werden.

Im Berichtsplan sind in Übereinstimmung mit dem SGB V die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die für die Bewertung herangezogen werden. Das SGB V legt nicht fest, dass eine Gewichtung der Endpunkte erfolgen muss. Die Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung, auf die der Stellungnehmende verweist, sind für die Erstellung des Berichtsplans nicht relevant, da es sich beim Auftrag A09-02 nicht um eine Kosten-Nutzenbewertung handelt. Konkrete Hinweise, an welcher Stelle des Berichtsplans Änderungen oder Ergänzungen notwendig sind, die über eine allgemeine Methodenkritik hinausgehen, wurden von den Stellungnehmenden überdies nicht aufgeführt.

Für den Berichtsplan ergeben sich keine Konsequenzen aus den Stellungnahmen.

### **2.1.5 Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis als patientenrelevanter Endpunkt**

Einer der Stellungnehmenden verweist darauf, dass der Endpunkt Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis in der Liste der patientenrelevanten Endpunkte fehlt.

Die Liste der patientenrelevanten Endpunkte stellt dar, welche Endpunkte – z. B. Mortalität und Morbidität – im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Es handelt sich nicht um eine abschließende, präzise Darstellung aller möglichen Operationalisierungen der patientenrelevanten Endpunkte, wie sie in die Nutzenbewertung einfließen können, da sich in der Regel erst bei der Durchsicht der Studienberichte oder Publikationen die genaue Auswertung erschließt. Deshalb werden auch kombinierte Endpunkte oder der von den Stellungnehmenden aufgeführte Endpunkt nicht spezifisch gelistet. Grundsätzlich stellen Folgeereignisse im Rahmen der Nutzenbewertung einen relevanten Endpunkt dar. Inwiefern solche Endpunkte in die Nutzenbewertung einfließen, ist jedoch abhängig von der Validität der gewählten Auswertung.

Für den Berichtsplan ergeben sich keine Konsequenzen aus dieser Stellungnahme, da er die eventuelle Bewertung eines Endpunktes Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis nicht ausschließt.

## 2.2 Literaturverzeichnis

1. Lilly, Daiichi Sankyo. Efient: Fachinformation [online]. 09.2009 [Zugriff: 28.01.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1057.
3. AbZ Pharma. ASS AbZ PROTECT 100 mg magensaftresistente Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. 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.
5. 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.
6. 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. *Circulation* 2009; 120(22): 2271-2306.
7. Baseline results from the AntiPlatelet Treatment Observational Registry (APTOR) for Germany [Präsentation]. 06.04.2010.
8. IMS Health. IMS ACV Analyzer: clopidogrel patients in monotherapy or with aspirin by main indication [unveröffentlicht].
9. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93(2): 215-222.
10. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1665-1671.

11. 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>.
12. 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.
13. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med 2010; 362(15): 1374-1382.
14. CT Arzneimittel. Ticlopidin-CT 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2005 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A04-01B [online]. 28.01.2009 [Zugriff: 08.01.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 43). URL: [http://www.iqwig.de/download/A04-01B\\_AB\\_Clopidogrel\\_plus\\_ASS\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).
16. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N. Lehrbuch evidenzbasierter Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2000.
17. 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](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 28.04.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Methodik\\_fuer\\_die\\_Bewertung\\_von\\_Verhaeltnissen\\_zwischen\\_Kosten\\_und\\_Nutzen.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf).

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH	Löbner, Kristian, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Richter, Kai, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Runge, Claus, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH	Gabler, Maximilian, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Kurzawa, Monika, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Nicolay, Claudia, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Neugebauer, Dierk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Abletshauser, Claudia, Dr.	ja	ja	nein	nein	ja	ja
	Wasmuth, Timo	ja	ja	nein	nein	ja	ja

#### 3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wille, Hans, Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein

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

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

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

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

---

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

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

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

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Ernst, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Gabler, Maximilian, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Grouven, Ulrich, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Jost, Marco, Dr.	IQWiG
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Kurzawa, Monika, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Lange, Stefan, Priv. Doz.-Dr.	IQWiG
Löbner, Kristian, Dr.	AstraZeneca GmbH
Nicolay, Claudia, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Richter, Kai, Dr.	AstraZeneca GmbH
Ringsdorf, Susanne, Dr.	IQWiG
Runge, Claus, Dr.	AstraZeneca GmbH
Wille, Hans, Dr.	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

##### 4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Novartis Pharma GmbH

##### 4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis
<b>TOP 2</b>	Verschiedenes / Verabschiedung



#### 4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 12.05.2010, 14:00 bis 14:37 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Priv.-Doz. Dr. Stefan Lange

##### 4.4.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Stefan Lange:** Ich begrüße Sie ganz herzlich. Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin der stellvertretende Leiter dieses Instituts.

Wir wollen heute den vorläufigen Berichtsplan zu Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom bzw. die Unklarheiten, die wir aus Ihren Stellungnahmen haben, erörtern.

Zu Beginn muss ich noch einige Hinweise für diejenigen unter Ihnen geben, die noch nicht an einer solchen Erörterung teilgenommen haben. Die Erörterung wird sowohl elektronisch-digital als auch stenografisch aufgezeichnet und später als Wortprotokoll im Internet veröffentlicht. Wer damit nicht einverstanden ist, müsste jetzt gehen. – Ich sehe keine diesbezügliche Meldung. Also sind alle damit einverstanden.

Zum Ablauf: Wir haben die für uns aus Ihren Stellungnahmen unklaren Punkte in einer Tagesordnung zusammengestellt, die wir Ihnen im Vorfeld der Anhörung haben zukommen lassen. Wie Sie sehen, gibt es aus unserer Sicht nur einen unklaren Punkt. Wir haben aber noch einen TOP „Verschiedenes“, bei dem Sie gegebenenfalls noch das sagen, fragen oder loswerden können, was Sie möchten.

Ansonsten bitten wir darum, zur besseren Identifizierung bei der endgültigen Erstellung des Protokolls kurz vor jeder Wortmeldung Ihren Namen zu sagen.

Ich werde versuchen, das Ganze zu moderieren. Gibt es noch Fragen zum Ablauf von Ihrer Seite? – Das ist offensichtlich nicht der Fall.

Dann starten wir. Ich bitte Herrn Grouven, in den Tagesordnungspunkt einzuführen.

##### 4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis

**Ulrich Grouven:** Zum Tagesordnungspunkt 1 haben wir folgende Frage: In einer Stellungnahme wird gefordert, dass der Endpunkt Morbidität und Mortalität nach einem

überlebten primären Endpunktereignis in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte aufgenommen wird.

Die Stellungnehmenden zitieren Ergebnisse aus einer Arbeit von Murphy et al. 2008, in der eine Untergruppe der randomisierten Patienten, nämlich diejenigen, die ein kardiovaskuläres Erstereignis erlitten haben, im Hinblick auf das Auftreten eines Folgeereignisses analysiert wurde.

Unsere konkrete Frage zu diesem Punkt lautet: Wie schätzen Sie denn die Validität und Aussagekraft der zitierten Ergebnisse ein – eingedenk der Tatsache, dass es sich bei den genannten Auswertungen nicht um einen randomisierten Vergleich der Behandlungsgruppen handelt?

**Moderator Stefan Lange:** Die Frage richtet sich speziell an wen? Wer hat diese Stellungnahme abgegeben?

**Marco Jost:** Die Firma Eli Lilly.

**Moderator Stefan Lange:** Vielleicht möchte zunächst jemand von der Firma Lilly etwas dazu sagen.

**Claudia Nicolay:** Zur Validität beziehungsweise Aussagekraft wurde einiges in der Publikation selbst geschrieben. Ich weiß nicht, ob sie Ihnen vorliegt.

(Zustimmung vonseiten der Vertreter des IQWiG)

Wir hatten sie in der Referenz angehängt. In ihr wird auch geschrieben, dass sowohl die limitierenden Faktoren ... Denn es ist natürlich nur eine Untergruppe und dadurch, dass man nur auf die Patienten schaut, die dieses Ereignis überlebt haben, kommt dann natürlich auch ein Bias hinein. Dem haben Sie versucht, rechnerisch durch Adjustments gerecht zu werden, die natürlich aber trotzdem immer nicht isoliert gesehen werden können – isoliert im Sinne von: Ich schaue nur auf das und vergesse alles, was vorher gelaufen ist. – Aber ich denke mir, dass die Publikation selbst das hinreichend gut beschreibt.

**Ulrich Grouven:** Dazu habe ich eine Anschlussfrage.

**Moderator Stefan Lange:** Bitte, natürlich.

**Ulrich Grouven:** In dieser zitierten Publikation werden auch noch andere Ergebnisse berichtet, unter anderem Ereignisraten,

(Zustimmung von Claudia Nicolay)

die auch auf das Wiederauftreten von Ereignissen abzielen. Diese Ereignisraten wurden eben mit einer Poisson-Regression ausgewertet, die wiederum auf allen randomisierten Patienten basiert.

(Zustimmung von Claudia Nicolay)

Das scheint uns zunächst einmal die validere Auswertung zu sein. Deshalb haben wir die Frage, warum Sie jetzt ausdrücklich diese Auswertung, die ja doch diese Einschränkung hat, in Ihrer Stellungnahme zitieren und nicht die andere Analyse erwähnt haben. Hat das einen besonderen Grund oder ging es Ihnen hauptsächlich um die Erwähnung des Endpunktes?

**Monika Kurzawa:** Uns ging es primär um die Erwähnung dieses Endpunktes. Die tatsächliche Analyse der zusätzlichen Ereignisse, also der wiederkehrenden Ereignisse der Patienten, die vorher ein Endpunktereignis gehabt haben, war im Studienplan vorgesehen und insofern präspezifiziert.

Aufgrund der Relevanz der wiederkehrenden Ereignisse für den Verlauf während der Studie sind zusätzliche Post-hoc-Analysen wie die Landmark-Analysen erstellt worden. Das ist so aber auch im Studienplan, Kapitel 11, nachzulesen und sollte Ihnen auch vorliegen. Die Daten haben Sie von uns bekommen.

**Moderator Stefan Lange:** Ich würde auch gern nachfragen, denn so richtig habe ich das nicht verstanden. Sie möchten gerne, dass das sozusagen als zusätzlicher Endpunkt aufgenommen wird. Wir haben vermutlich „Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen“ als Endpunkt definiert.

Das sind ja kardiovaskuläre Ereignisse. Was ist daran jetzt noch besonders? Wir könnten sagen: kardiovaskuläre Erstereignisse, Zweitereignisse, Drittereignisse, Viertereignisse. Wie weit würden Sie dabei gehen wollen?

**Monika Kurzawa:** Für die Analyse der TRITON-Studie – um die geht es hier – sind die ersten Ereignisse in diesen Kaplan-Meier-Darstellungen gezählt worden. Wir sind der Meinung, dass Nachfolgeereignisse sehr wohl eine Rolle spielen, weil in dieser Analyse nur das Erstereignis gezeigt wurde. Deswegen möchten wir sie hier noch einmal einfließen lassen.

**Moderator Stefan Lange:** Sie sind der Ansicht, dass das sozusagen in der ...

**Monika Kurzawa:** Das ist so nicht in den Kaplan-Meier-Kurven abgebildet, die in dem Studienplan berichtet wurden. Darin sind die zusätzlichen Ereignisse so nicht abgebildet worden.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, aber wir sprechen über unseren Berichtsplan. Sie befürchten, dass das in der Formulierung als Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse so nicht auftritt und ...

(Monika Kurzawa: Richtig!)

**Moderator Stefan Lange:** ... dass es unter den Tisch fallen könnte.

(Zustimmung von Monika Kurzawa)

**Thomas Kaiser:** Das ist unbegründet.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kaiser sagte gerade, das sei unbegründet. Man kann darüber diskutieren – das ist der eigentliche Anlass; vielleicht können auch die anderen Herrschaften, wenn sie Lust haben, etwas dazu sagen –, wie man das adäquat auswertet. Denn es gibt, wie Herr Grouven gesagt hat, Methoden, um so etwas auszuwerten, die die Randomisierung aufrechterhalten. Das wäre doch eigentlich zu präferieren, oder nicht?

**Claudia Nicolay:** Darf ich auf eine Frage antworten, die Herr Grouven ganz am Anfang gestellt hat, als er fragte, warum wir in unserem Kommentar speziell auf die Landmark-Analyse und nicht auf die Analyse der Raten eingegangen sind?

Die Analyse der Raten ist natürlich die Analyse, die aus statistischer Sicht und aufgrund der Beibehaltung der Randomisierung die ungebiasteste ist, wenn ich das so ausdrücken darf. Wenn man nur auf Raten schaut, ist das die Anzahl von Ereignissen. Aber die Hinsicht, dass, wenn ich ein Erstereignis habe, jemand überlebt, kann auch eine ganz bestimmte Folge für den Patienten haben.

Das heißt, ich würde die Analyse der Raten als Erstanalyse sehen und die Analyse der Folgeereignisse als spezielle, nachgeschaltete Analyse mit all ihren Vor- und Nachteilen sowie Kritikpunkten, die es gibt. Aber es sind irgendwie zwei verschiedene Sichtweisen, wie man sich Ereignisse, Anzahl von Ereignissen oder überlebtes Erstereignis anschauen kann. So würde ich das interpretieren.

**Moderator Stefan Lange:** Aus meiner Sicht geht es auch ein bisschen um die Frage nach einem Schweregrad. Man kann sich überlegen: Wenn ich also „nicht nur“ – in Anführungszeichen – ein Ereignis, sondern zwei oder drei Ereignisse erlebe, ist das vielleicht schwerwiegender. Darum geht es Ihnen nicht? Denn das würde ich in den Raten abbilden können.

**Claudia Nicolay:** Wenn in der einen Gruppe – egal, welche das ist – die Anzahl, also die Rate, niedriger ist, aber die meisten nur ein Ereignis haben, danach jedoch gleich versterben, finde ich das auch nicht so richtig adäquat. Das heißt, man muss schon in verschiedene Richtungen schauen. Wenn diese beiden Analysen verschiedene Geschichten erzählen, würde ich näher hineinschauen wollen. Da aber in diesem Fall die Analysen in die gleiche Richtung gehen, ist das für mich eine adäquate Sicht, wobei, wie gesagt, die Analyse der Raten praktisch der erste Schritt ist.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Herr Gabler.

**Maximilian Gabler:** Uns geht es vor allem darum, dass in der Hauptpublikation Wiviott et al., also in der Studie TRITON, per se die Gesamtmortalität nicht verringert wird. Das wird in der TRITON-Studie beziehungsweise in der TRITON-Hauptpublikation korrekt wiedergegeben.

Uns geht es vor allem darum aufzuzeigen, welchen prognostischen Charakter ein überlebter Myokardinfarkt hat. Denn in der allgemeinen Diskussion wird immer wieder gesagt: Der Vorteil von Prasugrel liegt nur darin, dass eben ein paar Myokardinfarkte weniger auftreten.

Es geht aber gerade um den prognostischen Charakter, dass, wenn jemand einen Myokardinfarkt überlebt hat, die Wahrscheinlichkeit, dass er noch einen oder mehrere weitere oder auch einen Schlaganfall bekommt, also ein weiteres Ereignis, massiv herabgesetzt wird und dass der negativ prognostische Charakter eines überlebten Myokardinfarktes in der wissenschaftlichen Landschaft zumindest nach meiner Ansicht und nach dem, was ich bisher erlebt habe, doch teilweise unterschätzt und teilweise in Abrede gestellt wird.

Wir möchten sicherstellen, dass dieser prognostische Charakter reflektiert und dass dementsprechend darauf Rücksicht genommen wird.

**Moderator Stefan Lange:** Dazu wird sicherlich gleich etwas gesagt werden. Wenn nicht, sage ich etwas dazu. – Herr Wille.

**Hans Wille:** Von der Klinik her sind es sicherlich interessante Fragen, dass Patienten untersucht werden, die unter einem Mittel – meinetwegen Clopidogrel oder Prasugrel – ein Ereignis erleiden, und was man für sie macht. Insofern finde ich es vom Ansatz bzw. vom Gedanken her eine klinisch wichtige Frage. Aber man muss doch dann eine Randomisierung durchführen, um wirklich zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen.

**Moderator Stefan Lange:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich habe jetzt indirekt ein bisschen wahrgenommen, dass Sie eigentlich mit dieser Analyse eine Aussage haben möchten, dass zwar in der Studie die Gesamtsterblichkeit nicht unterschiedlich war, aber, wenn man dann doch diese Folgeereignisse heranzieht, man vielleicht doch schlussfolgern kann, dass Prasugrel einen Überlebensvorteil bringt – wenn nicht innerhalb des Studienzeitraumes, so doch langfristig. Habe ich das richtig verstanden?

**Moderator Stefan Lange:** Herr Gabler, könnten Sie bitte auf diese beiden Fragen kurz eingehen: Inwieweit ist für das, was Sie sich gerade selbst als Claim gesteckt haben, doch noch einmal eine Randomisierung erforderlich? Was ist eigentlich der Endpunkt, auf den Sie hinauswollen?

**Maximilian Gabler:** Bezüglich der Randomisierung: Prinzipiell ist es natürlich richtig – je valider, desto lieber. Eine Randomisierung wäre wünschenswert. Man wird sehen, ob man nicht diesbezüglich noch einmal spezifisch die Fragestellung in der Zukunft beleuchten wird. Ich kann mir aufgrund der erheblichen Unterschiede, die in dieser Publikation festgestellt wurden – minus 50 % weitere Ereignisse, minus 64 % Mortalität; das sind schon erhebliche Unterschiede –, durchaus vorstellen, dass man darauf noch einmal eingehen wird.

Um die Frage zu beantworten, worauf wir hinauswollen: Wir wollen tatsächlich aufzeigen, dass Patienten, die ein besonders hohes Risiko haben, weil sie beispielsweise insgesamt schon zwei Myokardinfarkte erlitten haben – das ist ja nicht der erste, sondern schon der zweite Myokardinfarkt, denn wegen des ersten sind sie in die Studie eingeschlossen wurden –, tatsächlich einen Mortalitätsvorteil unter Weiterbehandlung von Prasugrel haben, während sie ein massiv gesteigertes Risiko haben, zu versterben oder noch ein drittes, viertes, fünftes Ereignis zu bekommen, wenn sie auf Clopidogrel behandelt sind.

Wir möchten im Prinzip auf die gesenkte Gesamtmortalität hinweisen und die kardiovaskuläre – nicht gesamt, sondern kardiovaskulär.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Frau Kurzawa.

**Monika Kurzawa:** Ich habe eine Verständnisfrage. Sie hatten vorhin erwähnt, dass die Randomisierung für die gesamten Analysen hier nicht erhalten sei. Habe ich das richtig verstanden?

**Moderator Stefan Lange:** In dieser Subgruppenanalyse, wenn Sie das auf Patienten bedingen, die zum Beispiel ein – Sie sagten, sie hätten alle schon einen Infarkt gehabt – Zweitereignis erlitten haben. Sie könnten es auch eingrenzen auf die, die in der Folge vielleicht eine andersartige Komplikation bekommen. Dadurch ist die Randomisierung aufgehoben. Ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Zustimmung von Monika Kurzawa)

Herr Wille.

**Hans Wille:** Ich möchte nur darauf hinweisen, dass wir die Gesamtmortalität gar nicht kennen. Vielleicht kennen Sie sie, aber in der Publikation ist sie nicht zu finden. Das ist kardiovaskulär.

(Maximilian Gabler: Nein, nein, ich habe mich versprochen!)

Das ist wahrscheinlich ein Risikokollektiv. Die können auch vermehrt Blutungen und tödliche Blutungen haben. Das könnte auch aufgehoben werden. Gibt es denn die Daten zu Gesamtmortalität entsprechend der kardiovaskulären?

**Monika Kurzawa:** Meinen Sie die Gesamtmortalität aus der TRITON-Studie?

(Zustimmung von Hans Wille)

Die gibt es sehr wohl.

**Hans Wille:** Ja, okay. – Nein, ich meinte die, die sich auf diese Murphy-Studie bezieht.

**Moderator Stefan Lange:** Also auf diese Subgruppe?

**Hans Wille:** Auf diese Subgruppe.

**Monika Kurzawa:** Da haben wir die unterschiedlichen kardiovaskulären Todesraten, aber die Gesamtmortalität existiert hier nicht.

(Claudia Nicolay: Nicht in der Publikation!)

**Moderator Stefan Lange:** Nicht in der Publikation.

**Monika Kurzawa:** Sie ist hier nicht aufgeführt.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Wille.

**Hans Wille:** Aber es gibt sie wahrscheinlich, oder nicht? Nur nicht publiziert.

(Zustimmung von Monika Kurzawa und Claudia Nicolay)

**Moderator Stefan Lange:** Die muss es ja geben. Wenn es sie nicht gäbe, gäbe es ein Problem.

(teilweise Heiterkeit)

Man könnte sie gegebenenfalls, wenn das interessant wäre, erfragen, wobei ich nicht sicher bin, ob das interessant ist.

Ich darf versuchen, das zu fokussieren. Herr Gabler, ich habe Sie folgendermaßen verstanden: Sie möchten einen Claim, dass diejenigen der ursprünglich randomisierten Patienten, welche ein Nächstereignis erleiden, wenn sie vorher mit Prasugrel behandelt worden sind und im weiteren Verlauf mit Prasugrel weiterbehandelt werden, einen Vorteil gegenüber der Vergleichsbehandlung haben – bezüglich wiederum von Folgeereignissen oder gar von Mortalität auch auf Basis solcher Folgeereignisse.

**Maximilian Gabler:** Korrekt.

**Moderator Stefan Lange:** Ich glaube, die Einschränkungen haben wir gerade diskutiert. Sie streben einen nicht randomisierten Vergleich an. Sie haben es selbst gesagt: Er muss

eigentlich in einer randomisierten Studie validiert werden. Das heißt, Sie müssten dann im Grunde genommen solche Patienten gegebenenfalls nochmals randomisieren, wobei ich gerade überlege, ob das überhaupt geht. Denn Sie wollen ja, dass sie vorher behandelt worden sind. Das sei schon der Vorteil für die, die dann das Ereignis bekommen.

(Maximilian Gabler: Ja!)

Ich bin nicht ganz sicher, wie das dann gehen soll.

**Thomas Kaiser:** Aber wir diskutieren gerade den vorläufigen Berichtsplan. Das können wir vielleicht noch einmal diskutieren, wenn wir den Vorbericht haben.

**Moderator Stefan Lange:** Das stimmt, Thomas. Da hast du völlig recht. Aber es ist trotzdem eine interessante Frage.

**Thomas Kaiser:** Die grundsätzliche Frage war ja auch: Ist das ein relevanter Endpunkt? Für uns ist das ein relevanter Endpunkt. Es geht nicht nur um die Erst-, sondern natürlich um die Ereignisse. Es ist besser, einen einzigen Herzinfarkt als vier Herzinfarkte zu haben. Das ist sicherlich richtig.

(Zustimmung von Maximilian Gabler)

Jetzt müssen wir uns überlegen, wie die adäquate Auswertungsmethodik ist. Unsere Frage war: Warum fokussieren Sie gerade auf diese Analyse? Das haben wir jetzt diskutiert. Dann müssen wir beim Vorbericht einfach schauen.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kurzawa.

**Monika Kurzawa:** Ich möchte gern eine Sache ergänzend hinzufügen. Sie hatten angesprochen, ob wir die Gesamtmortalität kennen. Was wir aus TRITON kennen, sind natürlich die Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Wir wissen aber auch, dass die Patienten, die einen Myokardinfarkt hatten, in der Folge eine höhere Gesamtmortalität als diejenigen haben, die das nicht hatten. Dies war auch die wissenschaftliche Basis dafür, diese zusätzlichen Analysen, die dann Murphy et al. publiziert haben, durchzuführen. Sie sind statistisch signifikant unterschiedlich mit 1,7 % versus 3,8 %. Ich denke, das war die Frage eben.

**Moderator Stefan Lange:** Aber der Hinweis von Herrn Kaiser war natürlich völlig richtig, dass man dann versuchen kann, gegebenenfalls die tatsächlichen Ergebnisse im Rahmen einer Erörterung zum Vorbericht zu klären, wenn wir da gegebenenfalls zu anderen Einschätzungen kommen.



Grundsätzlich muss man noch einmal sagen: Die Sinnhaftigkeit eines solchen Endpunktes, der dann bedingt ist, hängt natürlich von irrsinnig vielen Faktoren ab. Denn Sie müssen sich natürlich auch die anderen anschauen, die nicht in dieser Bedingung sind und die die andere Bedingtheit haben, damit Sie keinen Nachteil haben. Ich glaube, es ist beliebig kompliziert, was man dann eigentlich wieder fordern muss, um nachzuweisen, dass sie keinen Nachteil haben. Ob das dann wirklich hilfreich ist, muss man sehen.

Aber wir haben besprochen, was Ihre Intention bei diesem Aspekt gewesen ist. Wir werden versuchen klarzustellen, dass das im Bericht nicht untergehen wird.

Gibt es sonst noch etwas zu dem TOP „Morbidity und Mortality nach einem erlebten primären Endpunktereignis“ zu sagen oder zu fragen? Vielleicht haben sich die Herrschaften von AstraZeneca auch einmal solche Fragen gestellt.

(Kopfschütteln von Kristian Löbner)

Okay. – Dann sind wir flott mit TOP 1 fertig und können zu TOP 2 „Verschiedenes“ kommen.

#### **4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Verschiedenes**

**Moderator Stefan Lange:** Haben Sie noch Anmerkungen, die in dieser Tagesordnung nicht berücksichtigt wurden?

**Claus Runge:** Wir haben eine Fragestellung zum vorläufigen Berichtsplan reingereicht, in der wir hinterfragt haben, inwieweit die Forderung nach einer Kombinationsstudie Prasugrel / ASS versus einem Studienarm ASS-Monotherapie sozusagen auch für einen Hersteller aufgrund unterschiedlicher Erwägungen, die wir auch in der Stellungnahme genannt haben, abbildbar ist. Ich würde mich freuen, wenn wir möglicherweise unter diesem Tagesordnungspunkt diesen Teil noch diskutieren können. Er ist nicht explizit als eigenständiger Punkt aufgeführt, aber ich gehe davon aus, dass Sie sich damit auseinandergesetzt haben.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, das ist richtig. Wir setzen uns mit den Stellungnahmen intensiv auseinander; das wissen Sie aus der Vergangenheit. Dazu wird es auch ein separates Dokument geben: die Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan. Darin werden die einzelnen relevanten Aspekte aufgegriffen, noch einmal klargestellt sowie die Sicht des Institutes dazu dargestellt.

Wir besprechen hier nur die Teile Ihrer Stellungnahmen, bei denen wir tatsächlich Fragen haben. Davon unberührt gilt: Alle Stellungnahmen werden sowieso im Wortlaut veröffentlicht. Ich nehme an, dass wir dazu keine Frage hatten.

**Thomas Kaiser:** Die Argumentation war klar.

**Moderator Stefan Lange:** Die Argumentation war klar. Wir werden uns dann ...

**Thomas Kaiser:** ... mit der Argumentation auseinandersetzen.

(teilweise Heiterkeit)

**Moderator Stefan Lange:** Das ist jetzt vielleicht für Sie nicht so befriedigend.

(teilweise Heiterkeit)

**Thomas Kaiser:** Wir konsentieren hier nicht den Berichtsplan, sondern es geht tatsächlich um die Klärung unklarer Aspekte in den Stellungnahmen. Da ist nichts unklar geblieben.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Herr Gabler.

**Maximilian Gabler:** Wir möchten klarstellen, dass auch von unserer Seite größte Bedenken, die wir auch in der Stellungnahme geäußert haben, gegen einen Vergleich von Prasugrel plus ASS versus ASS Mono bestehen – angesichts der fehlenden Studienlage, angesichts der veralteten Therapieschemata ASS Mono und auch angesichts der Leitliniensituation, die ganz klar besagt, dass wir inzwischen einen oder sogar zwei Schritte weiter sind als der geforderte Vergleich mit ASS Mono.

**Moderator Stefan Lange:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich gebe doch zwei Hinweise. Die Leitlinien haben Sie selektiv zitiert. Es gibt ganz andere Leitlinien, die ganz andere Aussagen treffen, zumindest hinsichtlich der Studiendauer.

Des Weiteren möchte ich auch darauf hinweisen, dass Sie selbst derzeit eine Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchführen, bei der die Patienten nach einer Loading Dose Aspirin-Monotherapie bekommen.

Insofern kann ich nicht so recht den Punkt sehen, wenn Sie sagen, ASS-Monotherapie sei eine unethische Sache. Die führen Sie selbst – nach einer Loading Dose – gerade durch. Das Argument aus Ihrer Stellungnahme habe ich nicht ganz verstanden – zumindest nicht das Argument „unethisch“. Dass es eine bestimmte Evidenzlage gibt – wir haben auch einen Bericht zur Clopidogrel-Kombinationstherapie gemacht –, ist sicherlich richtig. Aber unter dem Argument „unethisch“ hätte Ihre Studie nicht genehmigt werden dürfen; aber sie läuft gerade.

**Moderator Stefan Lange:** Das ist ja dann blöd.

(teilweise Heiterkeit)

Wir wollen das nicht unbedingt diskutieren, aber wir haben immer schon gesagt – das hätte ich am Anfang sagen müssen –, dass wir hier nicht die grundsätzlichen Herangehensweisen und Strukturen diskutieren können, sprich: dass wir zum Beispiel einen Auftrag vom Gemeinsamen Bundesausschuss bekommen, der folgendermaßen aussieht. – Der ist nun einmal so. Insofern können wir davon gar nicht abweichen. Und wenn der Auftrag das so vorsieht ... Aber trotzdem frage ich interessehalber: Was wäre Ihre Alternative? Was müsste man jetzt prüfen? Was würden Sie für eine adäquatere Vergleichsbehandlung anstelle von ASS-Monotherapie ansehen?

**Maximilian Gabler:** Wie es im vorläufigen Berichtsplan auch erwähnt war: Prasugrel plus ASS versus Clopidogrel plus ASS, sprich: auf Basis der TRITON-Studie. Das ist ein völlig legitimer Vergleich. Das ist so, wie es auch in der Fachwelt immer wieder zitiert wird: Die TRITON-Studie ist ein Vergleich gegen den aktuellen Therapie-Goldstandard, Therapiestandard, Clopidogrel plus ASS – ein legitimer Vergleich, aber eben auch eine Beschränkung auf diesen Vergleich und kein indirekter Vergleich, denn es kann nur ein indirekter Vergleich sein aufgrund der Tatsache, dass keine Studien von relevanter Größe vorhanden sind.

**Moderator Stefan Lange:** Nur, damit ich das richtig verstehe – das ist selten, weil wir sonst immer das Gegenteil erleben: Sie möchten, dass wir das sehr einschränken. Denn sonst heißt es immer, wir sollten alles wahnsinnig aufblähen. Aber jetzt sollen wir das einmal einschränken. – Herr Wille.

**Hans Wille:** Ich würde nur vorsichtig sein mit dem Goldstandard, mit dem, was Sie in Ihren Stellungnahmen erwähnt haben, und auch damit, ob das jetzt einen leitlinienkonformen Einsatz von Clopidogrel beinhaltet. Diese TRITON-Studie, glaube ich, kann man auch anders sehen.

Es gibt relativ klare und übereinstimmende – von fast allen internationalen Leitlinien – Empfehlungen, dass Clopidogrel möglichst schnell nach Diagnosestellung einzusetzen ist. Hier ist Clopidogrel studienbedingt bei einer großen Anzahl von Patienten nicht sofort eingesetzt worden, sondern verzögert: zum Teil erst eine Stunde nach dem Eingriff. Diese Anmerkung möchte ich nur kurz machen. Das braucht man gar nicht weiter zu diskutieren.

**Moderator Stefan Lange:** Nein. – Herr Löbner, Sie wollten noch etwas dazu sagen.

**Kristian Löbner:** Eine Frage an Herrn Kaiser: Sie erwähnten eine selektive Zitierung der Leitlinien. Wir haben die deutschen Leitlinien und die europäischen Leitlinien zitiert. Welche Leitlinien würden Sie für Deutschland für relevant halten, die wir nicht zitiert haben?

**Thomas Kaiser:** Sie haben nicht nur die zitiert, sondern auch die amerikanische. Wenn Sie die amerikanische für relevant halten, halten Sie vielleicht auch englische, schottische oder holländische für relevant. Insofern ist das eine selektive Zitierweise.

Wenn Sie sich die europäische Leitlinie anschauen, gibt es dort auch eine Entwicklung bezüglich der Empfehlung, ohne dass sich die Evidenzbasis geändert hat. Insofern kann man dann auch nicht von einer evidenzbasierten Aussage in dieser Leitlinie sprechen. Aber das sind dann zwei verschiedene Aspekte.

Die europäische Leitlinie muss man sich nur über die letzten Jahre anschauen. Da haben sich die Empfehlungen für die Zeiträume angepasst, ohne dass sich die Evidenzlage geändert hat. Zudem sind die Aussagen dort auch nicht so klar, wie Sie sie in den Stellungnahmen beschreiben, dass es zum Beispiel eine zwingende Indikation für eine mehrmonatige Therapie gibt.

Mich hat auch überrascht, dass Sie beide nicht in Ihrer Angabe berücksichtigt haben, dass es natürlich auch Patientenpräferenzen gibt. Die Patienten haben ein Recht darauf, zu entscheiden und zwischen Nutzen und Schaden abzuwägen. Nutzen- und Schadenabwägung bedeutet natürlich im Falle einer Kombinationstherapie auch, sich zu überlegen, ob man die Blutung riskieren möchte oder nicht. Es geht nur um eine Abwägung. Das heißt nicht, dass gesagt wird, es gäbe keinen Nutzen einer solchen Therapie.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Wille.

**Hans Wille:** Das hat sich erledigt.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Herr Löbner.

**Kristian Löbner:** Wir gehen davon aus, dass sich die Ethikkommissionen, die eine Studie genehmigen, und obere Behörden den aktuellen Therapiestandard anschauen. Die Patientenpräferenz kommt in jeder Studie dadurch zustande, dass ein Patient aufgeklärt wird und darüber entscheiden kann, ob er an der Studie teilnehmen möchte oder nicht.

Dennoch gehen wir davon aus, dass weder Ethikkommission noch Behörden eine Studie genehmigen würden, die den Patienten in einer lebensgefährlichen Indikation die beste bekannte Therapie vorenthält. Das ist auch in den ICH-Guidelines so beschrieben. Da ist es nicht genau beschrieben mit Bezug auf thrombolyt- ... Da ist es beschrieben für eine fibrinolytische Therapie, was dieser Art von Therapie sehr nahe kommt. Deswegen glauben wir als Hersteller, dass diese Art von Evidenz nicht beizubringen ist.

**Moderator Stefan Lange:** Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das hat verschiedene Aspekte. Erst einmal gab es eine gewisse Befürchtung in den Stellungnahmen: Wenn es eine solche Aspirin-Monotherapie-Vergleichsstudie nicht gibt, könne man praktisch nicht von dem Nutzen des Präparates sprechen.

Das ist natürlich nicht richtig. Das sind zwei verschiedene Fragestellungen. Man vergleicht versus Aspirin und man vergleicht versus die Kombinationstherapie. Dann hat man natürlich

zwei verschiedene Ergebnisse. Nur weil es keine Aspirin-Monotherapie-Vergleichsstudie gibt, heißt das nicht, dass das Präparat keinen Nutzen / Zusatznutzen gegenüber der anderen Therapie haben könnte. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist noch einmal mein Hinweis darauf, dass gerade eine solche Studie durchgeführt wird. Ich kann sie jetzt nur selektiv nennen. Möglicherweise gibt es noch viel mehr solcher Studien, die durchgeführt werden. Offensichtlich hat die Ethikkommission kein Problem damit, eine solche Studie durchzuführen – zwar mit Loading Dose, aber solche Studien haben wir nicht als Aspirin-Monotherapie ausgeschlossen.

Selbstverständlich könnten Sie sich natürlich auch überlegen, eine Monotherapiestudie zu machen, indem Sie vorher eine aktive Run-in-Phase mit der Kombinationstherapie machen und dann vergleichend die Therapie versus Monotherapie fortführen. Das sind ganz relevante Fragestellungen, die nicht beantwortet sind. Deshalb sind die Leitlinien auch so widersprüchlich. Aber das ist natürlich eine Monotherapie-Kombinationsstudie. Wir fänden es toll, wenn Sie so etwas machen würden.

Sowohl die Leitlinienhersteller als auch die Behörden, die über Erstattungen sprechen, sagen, dass genau diese Studien fehlen. Es gibt also verschiedene Argumente, warum man solche Studien durchführen kann.

**Moderator Stefan Lange:** Wir werden sicherlich diesem Wunsch nach solchen Studien Ausdruck verleihen. Ich stimme Ihnen völlig zu, dass wir keine unethischen Studien haben wollen. Das hat das Institut noch nie gefordert und wird es auch nie fordern.

Ich nehme sehr gerne zur Kenntnis, dass Sie gesagt haben: Patientenpräferenzen bilden sich durch die Teilnahme an einer Studie ab. – Das trifft ganz gut auf meine Zustimmung, denn wir hören sonst vielfach etwas anderes, nämlich gerade ein Argument für nicht randomisierte Studien, dass man Patientenpräferenzen berücksichtigen müsse. Ich entnehme jetzt Ihren Worten, dass Sie dieses Argument für nicht valide halten. Das freut mich sehr.

Haben Sie noch einen Punkt? – Bitte.

**Maximilian Gabler:** Einen Punkt habe ich noch. Das ist nur eine Konkretisierung zu unserer Stellungnahme. Wir hatten klargestellt, dass wir mit dem Ausschluss von Patienten unter 75 Jahren in der Bewertung einverstanden sind, dass wir diesen Ausschluss akzeptieren, hatten aber trotzdem noch einmal darauf hingewiesen, dass im vorläufigen Berichtsplan die Fachinformation, also die Zulassung, nicht korrekt dargestellt wurde. Das war der eine Punkt.

In dem Kapitel zu Punkt 2 hatte ich angeführt, dass auch die Behandlungsdauer von 12 Monaten berücksichtigt werden sollte. Ich habe den Originalsatz des vorläufigen Berichtsplanes erweitert um ein „und eine Behandlungsdauer von 12 Monaten“, dadurch dass ich den Originalsatz des Berichtsplanes zitiert hatte, welcher lautete:

„Laut Fachinformation ist der zulassungskonforme Einsatz insbesondere beschränkt auf Patienten unter 75 Jahre und solche ohne Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese.“

Ich hatte diesen Originalsatz zitiert. Das sollte aber nicht bedeuten, dass ich mir diesen Satz zu eigen gemacht habe. Wir sind nach wie vor der Meinung, dass diese Aussage gestrichen gehört: Die Fachinformation besagt, unter 75 Jahre ist ausgeschlossen. – Ich betone aber noch einmal: Wir sind mit dem Ausschluss dieser Patienten aus der Bewertung einverstanden. Das sage ich nur, um es klarzustellen, weil ich diesen Satz original zitiert hatte, ohne diese 75-Jahre-Zeile, diese vier, fünf Worte zu streichen.

**Moderator Stefan Lange:** Das haben wir verstanden. Vielen Dank für die Klarstellung. – Herr Jost.

**Marco Jost:** Wir werden das natürlich entsprechend korrigieren, dass die Patienten über 75 Jahren, wenn sie 5 mg bekommen, im Rahmen der Zulassung behandelt werden und dass das, wenn der Arzt das entscheidet, auch die geeignete Behandlung für den Patienten ist.

**Maximilian Gabler:** Wir stimmen noch einmal ausdrücklich der Vorgehensweise des IQWiG zu, diese Patienten auszuschließen.

**Moderator Stefan Lange:** Das ist etwas Erfreuliches. Damit haben wir das auch klargestellt.

Wir sind offensichtlich sehr schnell mit dieser Erörterung fertig, was ganz gut ist.

Mir bleibt im Grunde genommen nur, mich für Ihr Kommen, für Ihre Stellungnahmen und für die konstruktive und sachliche Diskussion zu bedanken. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 AstraZeneca GmbH .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Lilly Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 5</b>
<b>A 1.3 Novartis Pharma GmbH.....</b>	<b>A 28</b>



## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 AstraZeneca GmbH**

#### **Autoren:**

Löbner, Kristian, Dr.

Richter, Kai, Dr.

Runge, Claus, Dr.

#### **Adresse:**

Dr. Claus Runge

AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel

## **Auftrag A09-02**

### **Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0**

#### **Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom**

Die gewählte Bewertungsmethodik im vorliegenden vorläufigen Berichtsplan A09-02 Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom ist unserer Meinung nach unter wissenschaftlichen und methodischen Gesichtspunkten in einem zentralen Punkt nicht vertretbar.

Ein Vergleich von Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist nicht sachgemäß. Eine solche Evidenz kann nicht durch ethisch durchführbare Studien erbracht werden.

In klinischen Studien wird regelhaft durch Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden eine Prüfung der Prüfsubstanz gegen den aktuellen Goldstandard gefordert. Für die Bewertung, was als Goldstandard anzusehen ist orientieren sich Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden an den nationalen und internationalen Leitlinien anerkannter Fachgesellschaften.

Die 2008 veröffentlichte S3 Leitlinie der European Society of Cardiology zur Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI), welche ohne Ergänzungen von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen wurde, fordert eine Erhaltungstherapie mit Clopidogrel für 12 Monate nach dem akuten Ereignis sowie eine lebenslange Therapie mit ASS. Bereits 2004 wurde die duale Therapie mit ASS und Clopidogrel für 12 Monate von der American College of Cardiology/American Heart Association für STEMI Patienten empfohlen, die kein erhöhtes Blutungsrisiko haben.

Dies bedeutet, dass die Kombination von Clopidogrel und ASS für 12 Monate nach dem Akutereignis als Goldstandard bewertet wird. Eine Kontrollgruppe mit einer ASS-Monotherapie würde den Patienten diesen Goldstandard vorenthalten und wäre damit ethisch nicht akzeptabel.

Erwartet das IQWiG nun in seiner Bewertung einer Substanz Wirkstoffvergleiche, die sich nicht auf die Standardtherapie in der jeweiligen Indikation beziehen, so wird damit eine Evidenz gefordert, die im Rahmen klinischer Studien nicht erbracht werden kann. Studien, die einen direkten Vergleich zwischen der Kombinationstherapie mit Prasugrel und Acetylsalicylsäure und der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure erlauben würden, sind gemäß der

STEMI = ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)

aktuellen Therapierichtlinien ethisch nicht vertretbar und würden durch Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen nicht genehmigt.

Die Forderung eines Vergleichs gegenüber einer ASS-Monotherapie in den ersten 12 Monaten nach dem Akutereignis bei Patienten ohne Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit von Clopidogrel steht unseres Erachtens nicht im Einklang mit den Grundsätzen ethischer Arzneimittelforschung sowie denen der evidenzbasierten Medizin.

Wir fordern daher eine Änderung des vorläufigen Berichtsplans Version 1.0 (Auftrag A09-02) dahingehend, dass ein Vergleich zur Monotherapie mit Acetylsalicylsäure gestrichen wird.

#### Literatur

Antman EM, Anbe DT, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110;588-636

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Presstext DGK 9/2009. Richtlinie gefährdet Patienten nach akutem Herzinfarkt - Kardiologen kritisieren neue Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Therapie mit Clopidogrel. <http://www.dgk.org/presse/includes/pdf/20090915Clopidogrel.pdf>

Werf van de F, Bax J et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945

STEMI = ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)

## **A 1.2 Lilly Deutschland GmbH**

### **Autoren:**

Gabler, Maximilian, Dr.

Kurzawa, Monika, Dr.

Nicolay, Claudia, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Maximilian Gabler

Lilly Deutschland GmbH

Werner-Reimers-Str. 2-4

61352 Bad Homburg

# Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH zum Berichtsplan A09-02 des IQWiG

## Grundsätzliches

Der hier vorliegende vorläufige Berichtsplan A09-02 „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ geht auf einen Auftrag des G-BA vom 25.08.09 (bzw. einen Auftrag vom 20.08.09 mit Auftragskonkretisierung vom 25.08.09) zurück.

Der Berichtsplan zeigt sowohl bzgl. der Zielsetzung der Bewertung als auch bzgl. der anzuwendenden Methoden Mängel. Der Berichtsplan ist entsprechend anzupassen.

### Folgende Punkte bedürfen einer Abänderung:

1. **Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in Bezug auf die duale Thrombozytenaggregationshemmung (Konkret: Streichung des Vergleiches von Prasugrel + ASS vs. ASS mono aus dem Berichtsplan)**
2. **Berücksichtigung der zugelassenen maximalen Behandlungsdauer von Prasugrel (12 Monate)**
3. **Definition des Nutzens / Auswahl, Priorisierung, Gewichtung und Ergänzung patientenrelevanter Endpunkte**

## Zu Punkt 1: Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse

### 1.1. Bedeutung der antithrombotischen Begleittherapie bei akutem Koronarsyndrom

Die „duale Plättchenhemmung“ mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridin wie Prasugrel oder Clopidogrel ist entscheidend in der Nachbehandlung der koronaren Stentimplantation zur Verhinderung einer Stentthrombose. Die koronare Stentthrombose führt häufig zu Reinfarkten und geht mit einer hohen Sterblichkeit einher.

Die perkutane Koronarintervention (PCI oder PTCA) schließt heute in der Regel eine Stentimplantation ein: in Deutschland wird in etwa 80 % aller Koronarintervention ein Stent gesetzt (1). In den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird aufgrund randomisierter Studien die Implantation eines Stents sowohl in den nativen Koronararterien als auch in venösen Bypassgefäßen für *de novo* Stenosen oder Verschlüsse jeweils auf der höchsten Evidenzstufe (I-A) empfohlen (2).

Die antithrombotische Therapie zur Vermeidung eines plötzlich auftretenden Stentverschlusses mit Herzinfarktfolge stand von Anfang an im Vordergrund der Nachbehandlung. Die Basistherapie mit ASS erwies sich allerdings als nicht ausreichend effektiv (3), so dass Koronarstents zunächst nur in Notfallsituationen eingesetzt wurden. Erst die „duale Plättchenhemmung“, d.h. die Kombination von ASS mit einem Thienopyridin (Ticlopidin bzw. Clopidogrel), brachte hier den Durchbruch, so dass heute Koronarstents zur Verbesserung des Akut- und Langzeitergebnisses umfassend eingesetzt werden können.

In zwei randomisierten, kontrollierten Studien („RCTs“) konnte die Überlegenheit der dualen Aggregationshemmung (ASS + Ticlopidin) im Vergleich zur ASS Monotherapie dokumentiert werden: So wurde nach koronarer Stentimplantation die Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur ASS Monotherapie signifikant von 3,6 % auf 0,5 % (3) bzw. von 3,9 % auf 0,8 % (4) reduziert. Auf Deutschland übertragen bedeutet dies, dass bei den jährlich ca. 200.000 Patienten mit Stentimplantation durch Nichtverordnung des Thienopyridins mit ca. 6200 schwerwiegenden Komplikationen zu rechnen wäre. **Somit gefährdet eine fehlende bzw. zu kurze Verordnung der dualen Plättchenhemmung die Patientensicherheit nach koronarer Stentimplantation.**

Eine Stentthrombose führt bei 80 % der Patienten zu einem Herzinfarkt (5), die Mortalität von (späten) Stentthrombosen beträgt 45 % (6). Unter dualer Plättchenhemmung beträgt die Rate an Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents nur ca. 1 % (7).

**Internationale Leitlinien** (Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA)) **fordern eine duale Thrombozytenaggregationshemmung** mit ASS und einem Thienopyridin für die Therapie des akuten Koronarsyndroms:

- Bezüglich des ST-Hebungs-Infarktes (**STEMI**) empfehlen die **ESC Leitlinien** bei koronarinterventioneller Strategie eine Aufsättigungsdosis von 300-600 mg Clopidogrel in Kombination mit ASS. Anschließend wird eine Erhaltungstherapie mit 75 mg/d Clopidogrel (II-A) in Kombination mit 75-100 mg/d ASS (Klasse I-A Empfehlung) für 12 Monate empfohlen (8).
- Bei Implantation eines Stents nach akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (**NSTE-ACS**) lautet die **ESC Leitlinien** Empfehlung Gabe von Clopidogrel in Kombination mit ASS für 12 Monate (und anschließend lebenslange Gabe von ASS mono (9)). Diese Empfehlung beruht auf der CURE-Studie (10) und dient nicht etwa nur der Vermeidung einer Stentthrombose, sondern der Vermeidung von atherothrombotischen Gefäßkomplikationen im Allgemeinen. Die gegenüber früheren Empfehlungen verlängerte Clopidogrelgabe nach NSTE-ACS bezieht sich also nicht auf die gestenteten Koronararterien-Segmente, sondern auf das geschädigte Gefäßsystem als Ganzes.
- Die **Integration von Prasugrel** in die **ESC Leitlinien zur Therapie des akuten Koronarsyndroms** ist im Gange, die überarbeiteten Leitlinien sollen auf dem ESC Kongress im August 2010 vorgestellt werden (Mitteilung von Prof. Sigmund Silber, Mitglied des ESC Committee for Practice Guidelines, auf dem DGK Kongress April 2010, 08.04.2010).
- Die im November 2009 aktualisierten US-amerikanischen **ACC/AHA Leitlinien** empfehlen bei **STEMI**-Patienten folgendes Vorgehen (11):
  - bei Fibrinolyse und vorausgegangener Clopidogrel-Gabe: Fortsetzung der Therapie mit Clopidogrel als dem Thienopyridin der Wahl (I-C) in Kombination mit ASS
  - bei Lyse ohne Thienopyridin: Loading dose Gabe von 300-600 mg Clopidogrel als Thienopyridin der Wahl (I-C) in Kombination mit ASS
  - keine Lyse: Entweder Loading dose von 300-600 mg Clopidogrel oder bei bekanntem Koronarbefund und geplanter PCI Gabe einer Loading dose von 60 mg Prasugrel unverzüglich und nicht später als 1 Stunde nach PCI (I-B) – jeweils in Kombination mit ASS.
- **Patienten** mit gesichertem oder wahrscheinlichem **NSTE-ACS**, die invasiv behandelt werden sollen, sollen gemäß **ACC/AHA Leitlinien** eine duale Plättchenhemmer-Therapie erhalten (I-A). Eine Therapie mit ASS sollte bei Vorstellung des Patienten eingeleitet werden (I-A). Clopidogrel (vor oder während der PCI; I-A) oder Prasugrel (während der PCI; I-B) wird als zweiter Plättchenhemmer empfohlen (11).

Die in Deutschland erhobenen Ergebnisse der internationalen Beobachtungsstudie APTOR II (Anti-Platelet Treatment Observational Registry, first patient visit von Mai 2008 bis März 2009 (12)) zur Behandlung von ACS-Patienten belegen, dass die geltenden Leitlinien auf breiter Basis umgesetzt werden. Von insgesamt 500 Patienten erhielten

- 93 % der Patienten eine Clopidogrel Loading dose,
- 2 % der Patienten keine Clopidogrel Loading dose, nahmen jedoch bereits regelmäßig Clopidogrel ein (Summe der mit Clopidogrel behandelten Patienten: 95 %)
- 86 % der Patienten eine ASS dose,
- 9 % der Patienten keine ASS Loading dose, nahmen jedoch bereits regelmäßig ASS ein (Summe der mit ASS behandelten Patienten: 95 %).

Diese Registerdaten decken sich mit deutschen Verordnungsdaten aus dem Jahre 2008 (13), welche zeigen, dass während der Hospitalisierung

- 97 % der ACS-PCI Patienten Clopidogrel + ASS erhalten,
- 2 % der Patienten nur Clopidogrel und
- 1 % der Patienten nur ASS.

Die Phase III Zulassungsstudie TRITON-TIMI 38 (14) schloss Patienten mit ACS und geplanter PCI ein, die leitliniengerecht mit dualer Plättchenhemmung bestehend aus Clopidogrel + ASS bzw. Prasugrel + ASS behandelt wurden. Prasugrel wurde also nicht gegen eine ASS Monotherapie getestet, sondern gegen die bisherige Standard-Kombinationstherapie, und zeigte hier eine deutliche Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Clopidogrel. Es gibt auch keine anderen Studien, die die Kombinationstherapie mit Prasugrel + ASS gegen eine Monotherapie mit ASS vergleichen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass eine ASS Monotherapie nach akutem Koronarsyndrom nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht und aufgrund ihrer klinischen Unterlegenheit unethisch ist. Eine kardiovaskuläre Studie mit ASS mono Vergleichsarm (z.B. um eine Zulassung von Prasugrel für die Anwendung nach elektiver Stentimplantation im Rahmen einer KHK zu erlangen) würde aller Wahrscheinlichkeit nach von der Bundesoberbehörde und der federführenden Ethikkommission als nicht zeitgemäß beurteilt und daher nicht mehr genehmigt werden. Obendrein würde sich der pharmazeutische Unternehmer bei einem solchen Studiendesign dem Vorwurf ausgesetzt sehen, absichtlich einen Vergleichsarm gewählt zu haben, der das eigene Produkt mit größerer Wahrscheinlichkeit in einem positiven Licht erscheinen ließe, ohne die klinische Realität zu berücksichtigen.

Die duale Plättchenhemmung für 12 Monate nach akutem Koronarsyndrom mit erfolgter Koronarintervention wirkt lebensrettend, geht konform mit allen relevanten internationalen Leitlinien und stellt in Deutschland die übliche klinische Praxis dar.

Prasugrel ist in Europa in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter PCI für eine Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten zugelassen. Die gleiche Zulassung liegt auch seitens der FDA vor. Es gibt keine Studien, die die Kombinationstherapie mit Prasugrel + ASS gegen eine Monotherapie mit ASS vergleichen.

Eine ASS Monotherapie nach akutem Koronarsyndrom entspricht nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Daher ist der Vergleich der Prasugrel + ASS Kombinationstherapie mit ASS mono konsequent abzulehnen.

**Wir fordern eine Streichung des Vergleichs von Prasugrel + ASS vs. ASS mono aus dem Berichtsplan.**

## 1.2. Umfang der zu bewertenden Patientenpopulation

Unter 4.1.1. Population heißt es im Berichtplan: „Eingeschlossen werden Studien bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (...), bei denen keine Einschränkungen für die Verordnung von Prasugrel vorliegen. Laut Fachinformation ist der zulassungskonforme Einsatz insbesondere beschränkt auf Patienten unter 75 Jahre und solche ohne Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese“.

Diese Aussage deckt sich nicht mit der gültigen Fachinformation (15). Prasugrel ist bei Patienten  $\geq 75$  Jahre zugelassen, die Behandlung dieser Patienten wird aber tatsächlich „im Allgemeinen nicht empfohlen“. Aus diesem Grund und im Sinne einer Vereinfachung des Bewertungsverfahrens wird der Ausschluss von Patienten  $\geq 75$  Jahre von Lilly akzeptiert. Allerdings sollte die Formulierung des Ausschlusses sachlich korrekt sein und den Zulassungstext widerspiegeln, d.h. es sollte nicht fälschlich behauptet werden, eine Anwendung sei zulassungskonform auf Patienten  $< 75$  Jahren beschränkt.

### Zu Punkt 2: Berücksichtigung der zugelassenen maximalen Behandlungsdauer von Prasugrel (12 Monate)

Der G-BA hatte in seiner Auftragskonkretisierung vom 25.08.2009 gefordert, „die vergleichende Nutzenbewertung von Prasugrel soll[e] in Bezug auf den zugelassenen Anwendungsbereich und die davon umfasste Patientengruppe erfolgen“. Die Bewertung von Prasugrel im Rahmen des „zulassungskonformen Einsatzes“ (vgl. 4.1.1. Population) muss somit auch die zugelassene Therapiedauer berücksichtigen (Fachinformation (15)).

Punkt 4.1.1., Satz 2 ist folglich zu erweitern: „Laut Fachinformation ist der zulassungskonforme Einsatz insbesondere beschränkt auf Patienten unter 75 Jahre und solche ohne Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese **und eine Behandlungsdauer von 12 Monaten.**“ Eine Betrachtung über diesen Zeitraum hinaus würde eine off-label Anwendung bewerten und wäre damit nicht im Sinne des Bewertungsauftrages des G-BA.

### Zu Punkt 3: Definition des Nutzens / Auswahl, Priorisierung und Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte

In Kapitel 4.1.3 des vorläufigen Berichtsplans nennt das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte, welche für die Untersuchung verwendet werden. Allerdings geht dieser wichtige Abschnitt über eine reine Auflistung nicht hinaus.

§ 35b SGB V – insbesondere Absatz 1, Satz 4 und 5 – regelt die Grundzüge, gemäß derer der Patientennutzen berücksichtigt werden soll. Dort heißt es:

„Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden. Das Institut bestimmt auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen nach Satz 1 auf der Grundlage der in den jewei-



ligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie.“

Das IQWiG selbst formuliert in seinem Methodenpapier:

„Die Nutzenbewertung und die Einschätzung der Stärke der Ergebnis-(un)sicherheit (siehe Abschnitt 3.2.1) orientieren sich an internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, wie sie z. B. von der GRADE-Gruppe erarbeitet werden.“ (16)

**Eine entsprechende Anwendung auf die anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM) (17), wie oben dargestellt, findet im vorläufigen Berichtsplan nicht statt.**

Ebenso wenig wendet das IQWiG die selbst vorgegebene Vorgehensweise zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten an. Im Methodenpapier zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten heißt es:

„Auftragsbezogene Methoden zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten werden ggf. im vorläufigen Berichtsplan präzisiert. Unter anderem werden vom IQWiG in Zusammenarbeit mit internationalen Experten Analytic Hierarchy Process und Conjoint Analysis als Methoden geprüft, Endpunkte zu gewichten.“ (18)

Dem vorläufigen Berichtsplan ist eine Gewichtung der Endpunkte und die grundsätzliche Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte nicht zu entnehmen, dieser ist somit intransparent.

Ein wichtiger Endpunkt wurde nicht in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte aufgenommen, es handelt sich um die **„Morbidity und Mortality nach einem überlebten primären Endpunktereignis“**.

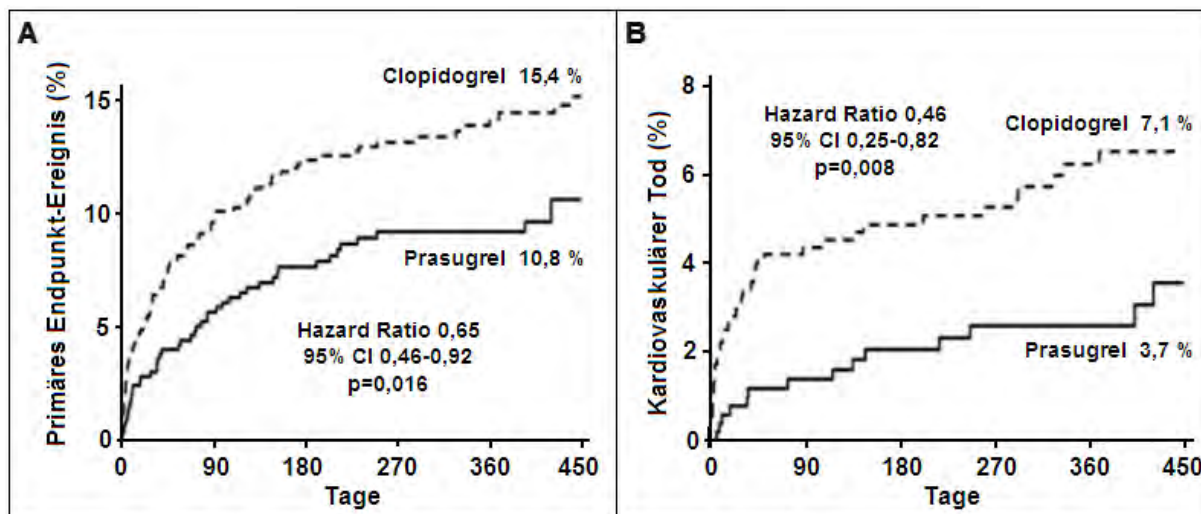
Das Studienprotokoll von TRITON entspricht der allgemein anerkannten Methodik kardiovaskulärer Studien, dass bei der Analyse für den primären Endpunkt für jeden Patienten nur das jeweils erste Ereignis gewertet wurde. Wenn ein Patient also beispielsweise einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall überlebt hatte und im Laufe der Follow-up-Periode ein weiteres tödliches oder nicht-tödliches Ereignis („Folgeereignis“) erlitt, so wurde dieses im Hinblick auf den primären Endpunkt nicht berücksichtigt.

Analysiert man die Wirkung von Prasugrel bei Patienten mit einem nicht-tödlichen Erstereignis (19), so zeigt sich, dass Prasugrel bei diesen Patienten weitere Folgeereignisse um die Hälfte reduziert, die Zahl an kardiovaskulären Todesfällen wird um 64% reduziert (Tab. 1).

	<b>Prasugrel</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Relative Risiko-reduktion unter Prasugrel</b>
Erstereignisse (primärer Endpunkt)	643	781		
<b>Kardiovaskuläre Folgeereignisse</b>	58	115	< 0,001	<b>- 50 %</b>
davon Myokardinfarkte	37	68		
davon Schlaganfälle	6	5		
<b>davon kardiovaskulärer Tod</b>	15	42		<b>- 64 %</b>

**Tab. 1: Reduktion der Gesamtzahl kardiovaskulärer Folgeereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle nach einem nicht-tödlichen Erstereignis (Myokardinfarkt oder Schlaganfall).** Ein Patient konnte mehr als ein Folgeereignis erleiden (mod. nach (19)).

Von den Patienten, die einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall als primären Endpunkt überlebt hatten, hatten solche unter Prasugrel bis zum Studienende statistisch signifikant seltener ein weiteres Ereignis als unter Clopidogrel (10,8 % Prasugrel vs. 15,4 % Clopidogrel;  $p=0,016$ ; Abb. 1A). Auch die Rate an kardiovaskulärem Tod nach einem nicht-tödlichen Erstereignis war unter Prasugrel statistisch signifikant reduziert (3,7 % Prasugrel vs. 7,1 % Clopidogrel;  $p=0,008$ ; Abb. 1B).



**Abb. 1: Reduktion kardiovaskulärer Folgeereignisse (A) und kardiovaskulärer Todesfälle (B) nach einem nicht-tödlichen Erstereignis (Myokardinfarkt oder Schlaganfall).**

A. Zeit vom Erstereignis bis zum kardiovaskulären Folgeereignis bzw. Ende der Follow-up-Periode. B. Zeit vom Erstereignis bis zum kardiovaskulären Tod bzw. Ende der Follow-up-Periode (mod. nach (19)).

Die vom IQWiG selbst definierte Vorgehensweise zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen wird im vorläufigen Berichtsplan nicht ausreichend umgesetzt. Der finale Berichtsplan ist, wie im Allgemeinen Methodenpapier formuliert, dahingehend zu überarbeiten.

Darüber hinaus schlagen wir eine Literaturrecherche zu den Patientenpräferenzen des betroffenen Patientengutes vor, um auf dieser Basis die Relevanz der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte zu diskutieren.

**Der Endpunkt „Morbidity und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis“ ist der Liste unter 4.1.3. hinzuzufügen.**

## Fazit

Der Berichtsplan zu „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ lässt wichtige Aspekte im Hinblick auf die patientenrelevante Nutzenbewertung unberücksichtigt. Speziell sind

- internationale Standards und Leitlinien außer Acht gelassen worden
- methodisch einige Aspekte intransparent.

Der Berichtsplan ist entsprechend zu überarbeiten.

*Bad Homburg, 12.04.2010*

# Literatur

1. van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D: 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2003. *Z Kardiol*, 2005; 94: 212-215.
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W: Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 804-847.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS). *N Engl J Med*, 1998; 339: 1665-1671.
4. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A: A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation*, 1996; 93: 215-222.
5. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, Togni M, Tuller D, Locher S, Remondino A, Seiler C, Hess OM, Meier B, Windecker S: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1180-1187.
6. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126-2130.
7. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Jr., Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001; 103: 1967-1971.
8. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al.: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 29, 2909-2945, 2008.
9. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul; 28(13):1598-660.
10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494-502.
11. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al.: 2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guidelines and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120, 2271-2306, 2009.
12. APTOR II – German Baseline Data (Auszug, Lilly Data on file – Auswertung noch nicht abgeschlossen, da last patient first visit am 31.03.2009)
13. IMS-Daten: ACV MAT S2 2008 Deutschland: STEMI + UA/NSTEMI (projezierte Patienten) (Lilly Data on file)
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
15. Fachinformation Eflent® Stand März, September 2009.
16. IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 3.0 vom 27.05.2008, Textseite 37.
17. Kunz, R. et al.: Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, S. 232 ff. (2007)
18. IQWiG: Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten, Version 1.0 vom 12.10.2009, Textseite 20.
19. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, Lopez-Sendon J, McCabe CH, Braunwald E: 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 Oct; 29(20):2473-9.

**Baseline results from the AntiPlatelet Treatment Observational Registry (APTOR) for Germany**

# **Baseline Results from the AntiPlatelet Treatment Observational Registry (APTOR) for Germany**

APTOR study is sponsored by Daiichi Sankyo and Eli Lilly

---

# Study Objectives

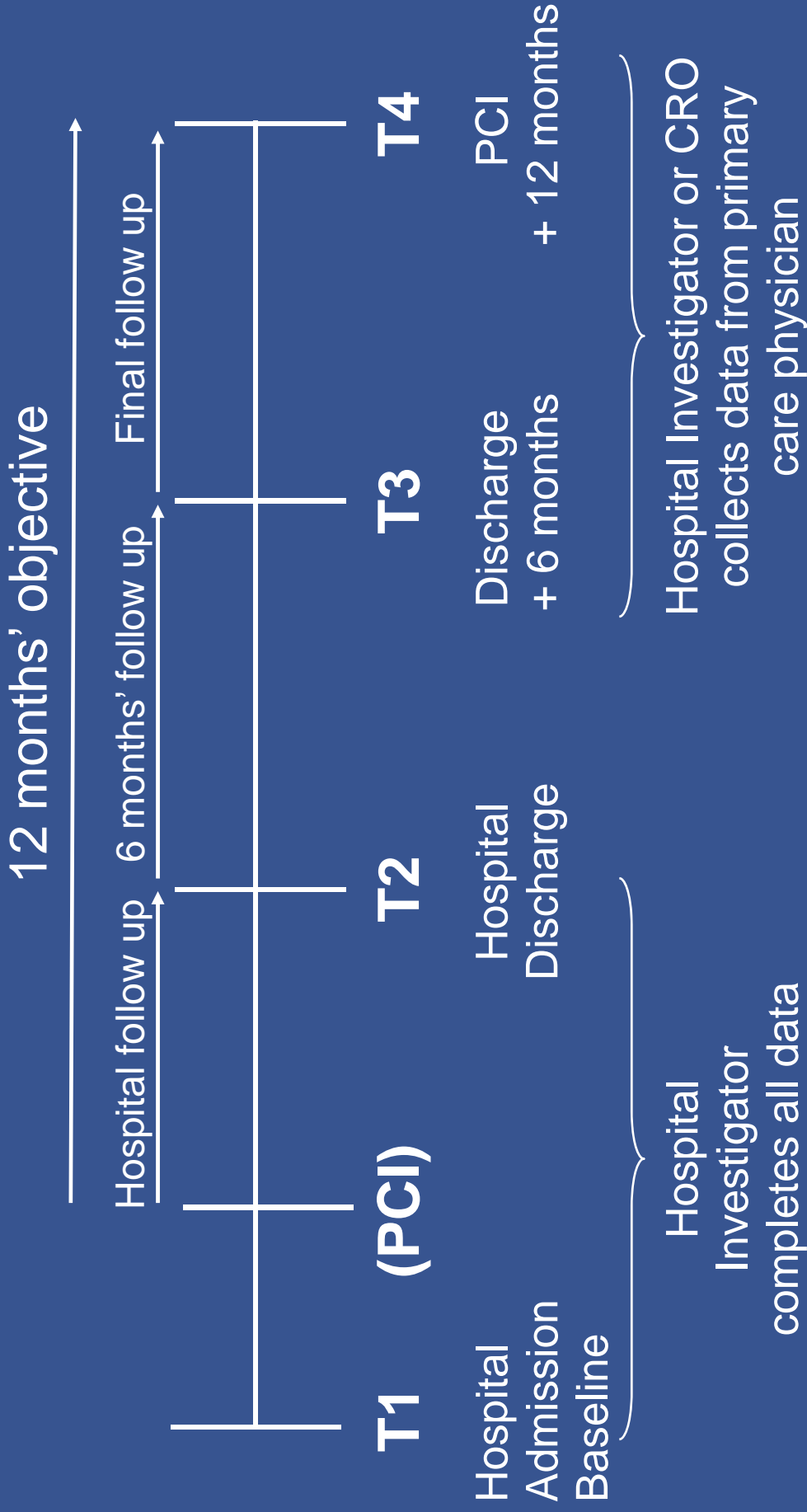
- ◆ **Primary:**
  - To assess the 12-month direct healthcare resource use and estimated costs following PCI with associated antiplatelet therapy for ACS patients
- ◆ **Secondary:**
  - To describe the health related quality of life and clinical outcomes following PCI with associated antiplatelet therapy for ACS patients (including drug doses and duration of therapy and 30-day readmission rates)
  - To explore the relationship between antiplatelet dose and duration of therapy, resource use, estimated costs, health related quality of life, and clinical outcomes
  - To explore geographical variations in the management of ACS patients undergoing PCI

# Study Design

- ◆ International, multicentre, prospective, non-interventional observational study to assess antiplatelet therapy associated with PCI in ACS patients over a period of 12 months
- ◆ All treatment decisions were at the discretion of the physician and followed standard care procedures
  - At study entry, patients may have been already taking a thienopyridine or were prescribed a thienopyridine as part of their standard of care treatment
  - Any changes to thienopyridine treatment were documented and then patient follow up continued



# Data Capture



# Enrolment Criteria

- ◆ Study Population:
  - ≥18 years of age
  - Diagnosis of ACS
  - Presented within the normal course of care for PCI intervention
  - Initiating or continuing antiplatelet therapy
  - Not simultaneously participating in a study that includes an investigational drug or procedure at entry into study
  - Fully informed and have given their written consent for the use of their data
  - Have a sufficient understanding of the primary language of their country such that they will be able to complete health outcome related questionnaires

# Methods

- ◆ Geographical Representation: Participating centres and investigators selected to reflect country specific patterns of healthcare relevant to patients with ACS
- ◆ Consecutive Patients: Once study initiated at a site, all presenting ACS patients undergoing PCI with associated antiplatelet therapy were invited to join the study (enrolment period ~7 months)
- ◆ Data Collection Schedule: At hospital discharge, 6 months from hospital discharge, and 12 months from PCI
- ◆ Follow-up Data: Extracted from patient notes held by the hospital or by ambulatory care physician

# Enrolment (Germany)

---

## Overall

---

Number of Patients Enrolled

508

Number of T2\* Eligible (%)

500 (98.4%)

Number of Active Sites

24

Number Lost to Follow-up Before  
Hospital Discharge

0

---

\*T2 = hospital discharge

# Initiation of Clopidogrel Therapy

	UA/NSTEMI N=267	STEMI N=233	Overall N=500
<b>Clopidogrel Dose</b>			
Number of Patients Receiving Clopidogrel Loading Dose*	244 (91.4%)*	222 (95.3%)	466 (93.2%)*
<300 mg	16 (6.6%)	10 (4.5%)	26 (5.6%)
300 mg	77 (32.0%)	36 (16.2%)	113 (24.4%)
>300 mg to <600 mg	4 (1.7%)	3 (1.4%)	7 (1.5%)
600 mg	144 (59.8%)	172 (77.5%)	316 (68.3%)
>600 mg	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Number of Patients Receiving Clopidogrel Maintenance Dose	230 (86.1%)**	210 (90.1%)**	440 (88.0%)**
75 mg	225 (97.8%)	207 (98.6%)	432 (98.2%)
150 mg	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

\*3 patients had missing clopidogrel loading dose data; \*\*5 UA/NSTEMI and 3 STEMI patients had missing clopidogrel maintenance dose data

# Aspirin & Clopidogrel Dosing

	UA/NSTEMI		STEMI		Overall	
<b>Number of Patients</b>	<b>Eligible</b> N=267	<b>Discharge</b> N=266	<b>Eligible</b> N=233	<b>Discharge</b> N=232	<b>Eligible</b> N=500	<b>Discharge</b> N=498
<b>Aspirin</b>	<b>Admission</b> N=129	<b>Discharge</b> N=245	<b>Admission</b> N=63	<b>Discharge</b> N=215	<b>Admission</b> N=192	<b>Discharge</b> N=460
≤100 mg	124 (96.1%)	215 (87.8%)	63 (100.0%)	173 (80.5%)	187 (97.4%)	388 (84.3%)
101 mg - ≤300 mg	5 (3.9%)	30 (12.2%)	0	42 (19.5%)	5 (2.6%)	72 (15.7%)
>300 mg	0	0	0	0	0	0
<b>Clopidogrel</b>	<b>Admission</b> N=38	<b>Discharge</b> N=248	<b>Admission</b> N=16	<b>Discharge</b> N=212	<b>Admission</b> N=54	<b>Discharge</b> N=460
75 mg	38 (100.0%)	248 (100.0%)	15 (93.8%)	212 (100.0%)	53 (98.1%)	460 (100.0%)
≥150 mg	0	0	1 (6.3%)	0	1 (1.9%)	0

The number of discharge patients excludes deaths and lost of follow-up between PCI and hospital discharge

**H7T-EW-B006 (APTOR II) - Belgium, Netherlands and German Baseline data lock**  
**Summary of Prior Medication Use and Loading Dose in German Cluster**

	Qualifying ACS		Overall N (%)
	UA/NSTEMI N (%)	STEMI N (%)	
Eligible patients in the German cluster	267	233	500
Patients receiving Clopidogrel prior to ACS qualifying event	38 (14.23%)	16 (6.87%)	54 (10.80%)
Patients receiving Clopidogrel prior to ACS qualifying event AND no loading dose of Clopidogrel	9 (3.37%)	1 (0.43%)	10 (2.00%)
Patients receiving ASA prior to ACS qualifying event	129 (48.31%)	63 (27.04%)	192 (38.40%)
Patients receiving ASA prior to ACS qualifying event AND no loading dose of ASA	37 (13.86%)	7 (3.00%)	44 (8.80%)

Program: Home / lillyce / dev / ly640315 / h7t\_ew\_b006 / baseline / programs\_stat / query\_04001.sas  
Output Location: Home / lillyce / dev / ly640315 / h7t\_ew\_b006 / baseline / tfl\_output  
Output: Date output generated: 06APR10 12:35  
Output: query\_04001.rtf

**IMS Health. IMS ACV Analyzer: clopidogrel patients in monotherapy or with aspirin by main indication**





# **IMS ACV Analyzer**

## **Clopidogrel patients in monotherapy or with Aspirin by main indication**

**Prepared by IMS Health for Daiichi Sankyo & Lilly, 25/02/09**

Copyright © 2006. IMS HEALTH. All rights reserved. No part of this information may be produced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form by any means without the prior permission of IMS HEALTH. The information contained herein is conf

	Total	ASA + Clopi	ASA	No oral AP	Clopidogrel
<b>ACS patients</b>	<b>439.208</b>	<b>304.174</b>	<b>101.173</b>	<b>19.490</b>	<b>14.370</b>
Medically managed	303.715	175.203	97.287	19.383	11.841
PCI	133.198	128.971	1.590	107	2.530
CABG	2.295	0	2.295	0	0
<b>MI</b>	<b>294.451</b>	<b>241.066</b>	<b>43.158</b>	<b>3.803</b>	<b>6.424</b>
Medically managed	187.131	138.176	40.339	3.696	4.920
PCI	105.655	102.889	1.155	107	1.504
CABG	1.665	0	1.665	0	0
<b>STEMI</b>	<b>153.128</b>	<b>130.386</b>	<b>18.502</b>	<b>2.580</b>	<b>1.660</b>
Medically managed	85.259	65.449	16.627	2.473	710
PCI	66.816	64.937	822	107	950
CABG	1.053	0	1.053	0	0
<b>UNSTABLE ANGINA</b>	<b>144.757</b>	<b>63.109</b>	<b>58.015</b>	<b>15.687</b>	<b>7.946</b>
Medically managed	116.583	37.027	56.948	15.687	6.921
PCI	27.543	26.082	436	0	1.026
CABG	631	0	631	0	0
<b>NSTEMI</b>	<b>141.323</b>	<b>110.680</b>	<b>24.657</b>	<b>1.223</b>	<b>4.764</b>
Medically managed	101.872	72.727	23.712	1.223	4.210
PCI	38.839	37.952	333	0	554
CABG	612	0	612	0	0
<b>NSTEMI + UA</b>	<b>286.080</b>	<b>173.788</b>	<b>82.671</b>	<b>16.910</b>	<b>12.710</b>
Medically managed	218.456	109.754	80.661	16.910	11.131
PCI	66.382	64.034	768	0	1.580
CABG	1.242	0	1.242	0	0

### **A 1.3 Novartis Pharma GmbH**

**Autoren:**

Abletshauser, Claudia, Dr.

Neugebauer, Dierk

Wasmuth, Timo

**Adresse:**

Timo Wasmuth

Novartis Pharma GmbH

Roonstr. 25

90429 Nürnberg

## **Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Auftragsnummer A09-02:**

### **„Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“**

Zum vorläufigen Berichtsplan des Auftrags A09-02 "Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom" (Version 1.0, Stand 03.03.2010) möchten wir gerne Stellung nehmen.

#### **1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

##### **Ad Seite 6, 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte:**

Neben der reinen Auflistung wäre eine Aussage zur Gewichtung der einzelnen Endpunkte innerhalb der Bewertung hilfreich.

Bezüglich des Endpunkts „Blutungen“ lässt sich auf Seite 3 aus Absatz 3 entnehmen, dass hier insbesondere schwerwiegende (nicht leichte) Blutungen zur Bewertung herangezogen werden sollen. Dies wäre auch unter 4.1.3. zu differenzieren, mit der Angabe der Definition des Grades „schwerwiegend“.

##### **Ad Seite 8, 4.1.5, Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss**

Die Studienpopulation (E1) wird bezüglich Alter und Anamnese eingeschränkt auf „ <75Jahre und ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese“. Da diese Population nicht repräsentativ für die in der täglichen Praxis betroffenen Patienten ist, gehen wir davon aus, dass diese Einschränkung nur aufgrund der Zulassungssituation gemacht wird. Die Nicht-Repräsentativität der Patientenpopulation bei einer Einschränkung auf <75 Jahre zeigt sich auch in der Patientencharakteristik der kürzlich durchgeführten Plato-Studie mit einem Anteil von ca. 4% Schlaganfällen in der Anamnese und ca. 15% an Patienten im Alter über 75 Jahre (Wallentin L, NEJM 2009).

#### **2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, insbesondere bislang unpublizierte Daten, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.**

---

##### Referenzen:

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.