

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: A09-02
Version: 1.0
Stand: 11.07.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.08.2009

Interne Auftragsnummer:

A09-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	3
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	5
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	5
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	7
4.3.1 Begrüßung und Einleitung	7
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Relevanz der JUMBO-Studie für die Nutzenbewertung	8
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Bedeutung von CK-MB und Troponin zur Feststellung von nicht tödlichen MI im Rahmen der Nutzenbewertung	14
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Blutungsereignisse bei Patienten mit und ohne koronare Bypassoperation	18
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Zulassungsstatus der Testsubstanzen hinsichtlich des Zeitpunktes der Verabreichung, Design der TRITON-Studie.....	23
4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	31
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASS	Acetylsalicylsäure
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (kardiale Bypassoperation)
CK-MB	Creatin Kinase – Muscle Brain (Kreatinkinase – Muskel Hirn)
CURE	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events
EKG	Elektrokardiogramm
EMA / EMEA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelagentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JUMBO	Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt)
PCI	Perkutane Koronarintervention
PTCA	Perkutane Transluminal Coronar-Angioplastie
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRITON	TRial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet inhibitiON with Prasugrel

1 Dokumentation der Anhörung

Am 24.03.2011 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 16.03.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 21.04.2011 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 26.05.2011 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

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 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
Daiichi Sankyo	Jäger, Gerhard, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
	Erdlenbruch, Wolfhard, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Smolnik, Rüdiger, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Lilly Pharma Deutschland GmbH	Barwig, Martina	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	Handrock, Renate, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Melzer, Nima, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Sieder, Christian	ja	nein	nein	nein	nein	nein

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

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 Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

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

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

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

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

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

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

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

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Barwig, Martina	Lilly Deutschland GmbH
Beckmann, Lars, Dr.	IQWiG
Egger, Gertrud	IQWiG
Erdlenbruch, Wolfhard, Dr.	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Grouven, Ulrich, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Handrock, Renate, Dr.	Novartis Pharma GmbH
Jäger, Gerhard, Dr.	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Jost, Marco, Dr.	IQWiG
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Kurzawa, Monika, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Labes, Günter	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Melzer, Nima, Dr.	Novartis Pharma GmbH
Nicolay, Claudia, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Schüler, Yvonne-Beatrice, Dr.	IQWiG
Smolnik, Rüdiger, Dr.	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Wille, Hans, Dr.	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
Windeler, Jürgen, Prof. Dr.	IQWiG
Wolfram, Natalia	IQWiG

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Relevanz der JUMBO-Studie für die Nutzenbewertung
TOP 2	Bedeutung von CK-MB und Troponin zur Feststellung von nicht tödlichen MI im Rahmen der Nutzenbewertung
TOP 3	Blutungsereignisse bei Patienten mit und ohne koronare Bypassoperation
TOP 4	Zulassungsstatus der Testsubstanzen hinsichtlich des Zeitpunkts der Verabreichung, Design der TRITON-Studie
TOP 5	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 26.05.2011, 13:00 bis 14:42 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Prof. Dr. Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zu der Erörterung zu dem Projekt Prasugrel. Ich möchte am Anfang einige einleitende Bemerkungen machen.

Die erste Bemerkung ist eine in eigener Sache. Ich bitte um Nachsicht, dass Sie die Treppe laufen mussten. Unser Aufzug streikt seit mehreren Wochen. Wir vermuten, in präventionsfördernder Absicht.

Der zweite Punkt ist der Hinweis, dass die Erörterung aufgezeichnet wird, sowohl stenografisch, wie Sie sehen, als auch elektronisch. Sie sind bei der Einladung darauf hingewiesen worden. Sie haben, indem Sie hierhergekommen sind, Ihr Einverständnis mit dieser Aufzeichnung erklärt. Falls sich das jemand von Ihnen jetzt anders überlegen sollte oder wollte, müsste ich den- oder diejenige bitten, den Raum zu verlassen. Dann könnte die betreffende Person an der Erörterung nicht teilnehmen.

Das hat die Bitte zur Folge, dass Sie bei jeder – nicht nur bei der ersten – Wortmeldung Ihren Namen sagen, damit sowohl der Stenograf als auch das Tonband das mitbekommen.

Das Ziel der Erörterung ist, unklare Punkte aus den Stellungnahmen zu klären. Insofern enthält die Tagesordnung Punkte bzw. Fragen zu Unklarheiten, die wir haben und die wir mit Ihnen erörtern möchten. Es ist nicht das primäre Ziel der Erörterung, noch einmal die Stellungnahmen mündlich zu wiederholen. Gehen Sie zu allen Sachverhalten, die wir hier nicht thematisieren, davon aus, dass wir sie gut verstanden haben und dass wir sie auch bei der Bearbeitung des Abschlussberichts zur Kenntnis nehmen und berücksichtigen werden, sodass es nicht erforderlich ist, noch einmal Punkte, die wir lesen konnten, außerhalb der Fragen zu wiederholen. Gelegenheit dazu gibt es unter „Verschiedenes“ trotzdem, wenn Sie ein solches Bedürfnis haben.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung zugeschickt. Haben Sie Fragen oder gegebenenfalls Streichungs- oder Ergänzungswünsche? – Das sehe ich nicht. Dann verfahren wir entsprechend dieser Tagesordnung. Damit ist dann die Einleitung, wenn Sie nicht noch Fragen zum Prozedere haben, erledigt.

Wir kommen damit zum

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Relevanz der JUMBO-Studie für die Nutzenbewertung

Marco Jost: Im Vorbericht haben wir die Ergebnisse dargestellt für die Subgruppe von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI, und zwar die Ergebnisse zu den nicht tödlichen Myokardinfarkten, zu den Ergebnissen Gesamtmortalität und nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachte Blutungen.

In den Stellungnahmen der Firmen Lilly und Daiichi Sankyo steht, dass unklar und nicht nachvollziehbar sei, woher die vom IQWiG für die Meta-Analysen verwendeten NSTEMI-Daten zur JUMBO-Studie stammen würden. Es wird weiter angemerkt, dass in etwa 40 % der 905 Patienten in der JUMBO-Studie eine instabile Angina / NSTEMI hatten und dass sich die Patientenpopulation dort von der TRITON-Studie maßgeblich unterscheidet. Die Schlussfolgerung der Stellungnahmen war dort, die JUMBO-TIMI-Studie sei nicht für die Nutzenbewertung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel geeignet bzw. sollte nicht eingesetzt werden.

Wir haben die Daten zur JUMBO-Studie aus dem Studienbericht extrahiert, der uns von der Firma Lilly übermittelt wurde. Wir haben nach unserer Einschätzung die relevanten Subgruppendaten zu Patienten mit NSTEMI extrahiert. Wir möchten Sie fragen, ob Sie noch etwas ergänzen können, was wir vielleicht irrtümlich dort falsch gemacht haben, oder ob etwas Beachtung finden sollte, was bei den Daten, wie wir sie im Vorbericht darstellen, korrigiert werden sollte. Diese Fragen gehen an die Firmen Lilly bzw. Daiichi Sankyo.

Monika Kurzawa: Ich würde gern an dieser Stelle ergänzen, dass wir der Meinung sind, dass durchaus die Tatsache Beachtung finden sollte, dass die JUMBO-Studie eine Phase-2-Dosisfindungsstudie in ihrem Wesen war und eben nicht, wie die TRITON-Studie, die als pivotale Studie für die Nutzenbewertung von Prasugrel herangezogen werden muss, eine Dosisfindungsstudie ist. Das heißt, diese beiden Studien unterscheiden sich.

Sie haben in Ihrem Bericht sehr oft den Begriff „Kurzzeitstudie“ verwendet und sind gar nicht auf das Wesen dieser Studie eingegangen. Ich denke, dass auch Beachtung finden sollte, dass eben nur ein ganz kleiner Prozentsatz der Patienten, die in diese Studie eingeschlossen waren, überhaupt hier in die Bewertung eingeflossen ist. Am Ende sind es dann ja nur, wenn ich das richtig interpretiere und gelesen habe, 174 Patienten von insgesamt 905 randomisiert bzw. 904, die tatsächlich evaluiert wurden.

Hier ist meine Frage an das IQWiG, inwiefern das eine valide Methode ist, aus einer Dosisfindungsstudie in einer umfassenderen Indikation eben diese kleine Gruppe zu extrahieren und daraus Schlüsse zu ziehen.

Marco Jost: Die Daten sind aus dem Studienbericht von einer geplanten Subgruppenanalyse für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. Wir nehmen da auch nur die Patienten, die entsprechend der Zulassungsdosierung behandelt wurden. Wir gehen da nicht auf eine andere Dosierung über, die wir bewerten. Ich wüsste also nicht, was daran falsch sein könnte.

Monika Kurzawa: Haben Sie zu dem Punkt der Dosisfindungsstudie noch eine Bemerkung?

Marco Jost: Wir haben das im Bericht beschrieben, also dass es eine Dosisfindungsstudie ist.

Thomas Kaiser: Sie haben mehrfach Punkte aufgeworfen, beispielsweise auch, dass nur die Teilpopulation aus der Studie berücksichtigt wird. Das ist bei der TRITON-Studie ja nicht anders, weil der Zulassungsstatus so ist, wie er ist. Offensichtlich kann auch die gesamte Population, die in der Studie eingeschlossen wurde, nicht für die Bewertung relevant sein, weil man dort ja auch Populationen identifiziert hat, bei denen offensichtlich ein höheres Risiko als ein Nutzen vorliegt. Mit der Einschränkung ist die Zulassung dann auch ausgesprochen worden. Mit diesem Umstand muss man einfach umgehen.

Wir haben also eine konkrete Fragestellung innerhalb der Zulassung zu bewerten. Dazu gibt es mehrere Studien, die TRITON- und die JUMBO-Studie. Aus diesen muss man sich jeweils die Populationen anschauen. Dass die JUMBO-Studie für unsere relevante Fragestellung nur 175 Patienten hat, ist sicherlich richtig, spiegelt sich aber natürlich auch im Gewicht der Meta-Analysen wider und ist deswegen kein Problem.

Sie haben aber die Frage noch nicht beantwortet. Wir hatten eine Frage an Sie. Es geht ja um die Klärung der Unklarheiten in den Stellungnahmen. Sie sagen, Sie wüssten nicht, woher die Daten kommen. Wir haben die Daten aus dem Studienbericht. Wir fragen jetzt einfach: Haben wir da irgendetwas falsch extrahiert? Das ist die konkrete Frage.

Monika Kurzawa: Soweit ich gesehen habe, haben Sie aus dieser kleinen Gruppe der Patienten mit instabiler Angina und NSTEMI bezüglich der Endpunkte, die Sie als relevant erachtet haben, die Zahlen aus dem Studienbericht genommen und dann eigene – so steht es auch in Ihrem Vorbericht – Berechnungen vorgenommen. Aus meiner Sicht war das der Sachverhalt, der uns nicht klar war. Ich bin mir nicht bewusst, dass dies im Vorbericht so entsprechend transparent aufgeführt worden ist, was Sie da berechnet haben.

Thomas Kaiser: Konkrete Nachfrage: Die Zahlen, die wir dort extrahiert haben, finden Sie auch in Ihrem Studienbericht?

Monika Kurzawa: Wir haben ja den gleichen Studienbericht vorliegen.

Thomas Kaiser: Das war tatsächlich unsere konkrete Unklarheit, weil aus Ihrer Stellungnahme gar nicht hervorging, ob Sie tatsächlich die Extraktion als solche hinterfragt haben. Die Interpretation der Ergebnisse mag noch einmal eine andere sein. Aber unsere Unklarheit bezog sich tatsächlich auf die konkreten Daten. Wenn dazu keine Unklarheit mehr besteht, dann ist für uns auch keine Unklarheit mehr gegeben.

Marco Jost: Für die Berechnungen, die durchgeführt wurden – dazu gibt es die entsprechenden Fußnoten –, und auch genau die Methoden, die verwendet worden sind. Das ist ja schon markiert, welche Berechnungen durchgeführt worden sind.

Jürgen Windeler: Den Austausch habe ich so verstanden, dass die Frage, die wir hatten, geklärt ist. Die Daten scheinen nicht unterschiedlich zu sein. Die Daten sind aus dem

Studienbericht. Gegen diese Daten, die dort extrahiert worden sind, gibt es von Ihrer Seite keine Vorbehalte.

Gerhard Jäger: Ich habe den Punkt etwas anders verstanden. Wir wollen die Relevanz der JUMBO-Studie für die Nutzenbewertung durchaus etwas breiter diskutieren und nicht nur die Daten, die da sind. Man muss schon einmal sagen, wie die JUMBO-Studie sich von der TRITON-Studie unterscheidet. Die JUMBO-Studie ist, wie bereits erwähnt, eine Dosisfindungsstudie in einer Phase 2 mit relativ wenigen Patienten. Ich bin kein Mediziner und kein Statistiker. Ich sage einfach nur einmal: Auf unterschiedlichen Ebenen liegt das Ganze. Die TRITON-Studie ist auf einer ganz anderen Ebene als die JUMBO-Studie. Wenn wir über die Relevanz der Studie diskutieren wollen, dann sollten wir auch sagen, was das IQWiG sozusagen bewogen hat, eine Dosisfindungsstudie, die eine ganz andere Intention hat, einzubeziehen.

Entschuldigen Sie, wenn ich Sie korrigiere: Es geht hier nicht um Zulassung. Sie haben eben „Zulassung“ gesagt. Das war vielleicht ein Freudscher Versprecher. Es geht um Nutzenbewertung. Eine Dosisfindungsstudie zu einer Nutzenbewertung heranzuziehen ist durchaus ein Punkt, den ich auch unter Punkt 1 – abgesehen davon, wie Daten extrahiert, ausgewertet und Subgruppen gebildet wurden – gern einmal diskutiert hätte oder als Frage zurückgeben möchte.

Yvonne-Beatrice Schüler: Weil Sie die Überschrift des Tagesordnungspunktes ansprechen, „Relevanz der JUMBO-Studie“: Diesen Tagesordnungspunkt haben wir deswegen so genannt, weil das Ihre argumentative Verknüpfung ist. Das heißt, Sie bauen Ihre Argumentation in der Stellungnahme dahingehend auf, dass Sie sagen, es ist unklar nachvollziehbar, woher wir die Daten haben. Daraus ergibt sich, dass die Population als Gesamtes nicht übertragbar ist, und damit ist die Studie nicht relevant. Diesen Punkt haben wir hiermit jetzt für uns geklärt. Wir haben für uns die Daten richtig extrahiert. Das haben Sie so bestätigt. Damit hat diese Studie eine Relevanz für unsere Nutzenbewertung. Das dazu, warum der Tagesordnungspunkt so heißt.

Ich gehe jetzt einzeln auf die Punkte ein, die Sie gesagt haben. Dosisfindungsstudie Phase 2: Sie sagen, diese Studie wurde mit einem anderen Ziel durchgeführt.

Wir haben für unsere Nutzenbewertung – es geht ja um eine Nutzenbewertung, wie Sie ganz richtig festgestellt haben – Einschlusskriterien für Studien definiert. Diesen Einschlusskriterien entspricht die JUMBO-Studie. Deswegen ist sie eingeschlossen worden. Unter Umständen hat das dann nichts mit dem Ziel einer Studie zu tun, mit der Größe einer Studie, sondern mit ganz anderen Dingen, die diese Studie abdeckt und die unseren Kriterien entsprechen. Deswegen ist es für uns auch primär erst einmal relevant für eine Nutzenbewertung.

Das mit der Zulassung, was Herr Kaiser gerade gesagt hatte, ist aber dennoch sehr zutreffend, weil wir unsere Nutzenbewertung innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets der Substanzen durchführen. Das ist etwas, woran wir gebunden sind. Deswegen ziehen wir diese

Subgruppenanalysen der JUMBO-Studie auch heran, weil die den Zulassungsstatus abdecken. Das hat nichts damit zu tun, dass das Ziel unserer Bewertung ein anderes ist als das der Zulassungsbehörde.

Monika Kurzawa: Ich habe zu dem Punkt noch eine Frage: Habe ich das richtig verstanden, dass Sie die Dosisfindungsstudie JUMBO, die als primären Endpunkt einen Sicherheitsendpunkt hatte, wie sie Dosisfindungsstudien nun einmal haben müssen, für die Wirksamkeitsbewertung heranziehen? Hier bewegen wir uns dann ja in sehr, sehr kleinen Patientenzahlen. Auch die nachfolgenden Versuche, das in den Meta-Analysen abzubilden, spiegeln, denke ich, diese Tatsache wider. Das ist aus meiner Sicht im Vorbericht an keiner Stelle so aufgeführt. Es geht immer um die JUMBO-Studie und um die Studie zum Kurzzeiteffekt. Dafür ist eine Dosisfindungsstudie – ich denke, darin sind wir uns alle einig – nicht geeignet, diesen Nachweis zu bringen. Die Dosisfindung war gedacht, die entsprechende Dosis mit dem wichtigen Endpunkt der Sicherheit zu definieren, und eben nicht, die Wirksamkeitsparameter zu beurteilen.

Thomas Kaiser: Zwei Punkte dazu. Sie haben gesagt, primärer Endpunkt Sicherheit, und deswegen gefragt: Kann man den Wirksamkeitsendpunkt überhaupt heranziehen? Diese Frage könnte man bei der TRITON-Studie genau umgekehrt stellen. Selbstverständlich ziehen die Zulassungsbehörden diese Studie, die primär einen Wirksamkeitsendpunkt hat, auch für Sicherheitsdaten heran. Man will natürlich – das wollen wir bei der Nutzenbewertung auch – zu allen interessierenden Endpunkten die gesamte Evidenz heranziehen. Insofern ist das jetzt kein Ein- oder Ausschlusskriterium: War der primäre Endpunkt ein Sicherheits- oder ein Wirksamkeitsendpunkt? Mal abgesehen davon, dass Sicherheit für uns auch ein relevanter Endpunkt ist.

Die Frage ist, ob man aus einer solch kleinen Studie, die nicht darauf ausgelegt war, ein bestimmtes Ziel zu erreichen, also beispielsweise den Nachweis zur Reduktion von Herzinfarkten – gehen wir einmal auf dieses konkrete Beispiel bezüglich Wirksamkeit – zu führen, und, wo kein statistisch signifikanter Unterschied gesehen wird, die Aussage treffen könnte, das ist der Beweis dafür, dass es auch keinen Unterschied gibt. Wenn wir das machen würden, würde ich Ihnen recht geben. Aber das machen wir nicht. Also, wenn aus einer solchen Studie kein signifikanter Unterschied gesehen wird, wäre das nicht der Beweis dafür, dass es den nicht gibt, weil die Studie schlicht und einfach nicht dafür geeignet sein kann. Aber wenn in einer solchen Studie kein Unterschied gesehen wird, gibt es daraus auch keinen Beweis, dass es den Unterschied gibt. So ist die Argumentationskette.

Monika Kurzawa: Das heißt, Sie werten die Ergebnisse der JUMBO-Studie genauso, wie wir es auch verstehen würden, nämlich im Sinne einer Dosisfindungsstudie und als Nutzenbeleg – ich denke, das taucht in Ihrem Vorbericht auch auf – ist die TRITON-Studie als Basis zu sehen. Ist das richtig so?

Thomas Kaiser: Das ist nicht ganz richtig so, weil mich hier der Begriff „Dosisfindungsstudie“ stört. Es geht nicht darum: Ist es eine Dosisfindungsstudie oder keine? Sondern die Frage ist: Mit welchem Gewicht kann diese JUMBO-Studie zum Gesamtergebnis

beitragen? Wenn Sie das Gesamtergebnis jetzt sehen JUMBO-Studie und TRITON-Studie mit der viel größeren TRITON-Studie ist durch die Methoden der evidenzbasierten Medizin, Meta-Analyse, klar, dass die JUMBO-Studie ein erheblich geringeres Gewicht hat. Das hat aber nichts damit zu tun, dass sie als Dosisfindungsstudie angelegt worden ist, sondern es hat einfach mit den Zielen, der Dauer und der Größe zu tun. Das ist der Punkt. Das hat auch nichts mit Phase 2 oder Phase 3 zu tun, sondern die Studien sind grundsätzlich geeignet, weil sie in den Populationen durchgeführt wurden, sie sind aber unterschiedlich bedeutsam, weil sie unterschiedlich groß sind.

Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen dazu?

Wolfhard Erdlenbruch: Ich habe dazu noch einen Kommentar und eine Frage.

Sie haben zu Recht Qualitätskriterien mit dem Begriff „evidenzbasierte Medizin“ angeführt, die erforderlich sind, um Beurteilungen und Bewertungen machen zu können. Dem stimmen wir natürlich alle zu.

Jetzt ist es so, dass bei Studien die Dinge akzeptiert werden, die aufgrund von prädefinierten Endpunkten mit prädefinierten statistischen Grenzen untersucht werden. Das ist allgemein der anerkannte Standard. Wir gehen nun her und gehen genau den anderen Weg. Das heißt, wir suchen uns eine Subgruppe heraus, die bestimmten Kriterien genügt – in dem Fall den Zulassungskriterien, die später aus dem Studienprogramm abgeleitet wurden –, und lassen dann über diese neu definierte Gruppe letztendlich mit neu definierten statistischen Fragestellungen eine Analyse laufen. Ist das richtig verstanden?

Ich will auf den Punkt hinaus, dass in der TRITON-Studie und in der JUMBO-Studie bestimmte Endpunkte, die sich auf das Gesamtkollektiv und auf die Gesamtpatientenzahl beziehen, prädefiniert waren, die untersucht, analysiert und in der Fachwelt diskutiert wurden. Jetzt gehen wir her und suchen anhand von post hoc definierten Kriterien bestimmte Patientengruppen heraus und lassen darüber eine neue Analyse laufen. Wie passt das mit den gängigen Standards zusammen?

Hans Wille: Für das, was mit dem Bericht gemacht worden ist, gab es einen Berichtsplan. Da ist prädefiniert worden, was untersucht werden soll. Es ist dann die Literatur und die Datenlage gesichtet worden. Es ist nach den Studien und den Daten gesehen worden, die halt diesen Kriterien, die in dem Bericht für den Bericht prädefiniert sind, entsprechen.

Wolfhard Erdlenbruch: In dem Bericht, aber nicht für die Studien.

Hans Wille: Es ist ja auch Ziel, eine Nutzenbewertung mit diesem Bericht zu machen. Dieser Bericht hat eine Methodik, und da wird das beschrieben. Von daher ist halt prädefiniert, was untersucht werden soll, was eingeschlossen sein soll, wie die Güte der erhobenen Endpunkte sein muss usw. Von daher ist das alles prädefiniert gewesen.

Wolfhard Erdlenbruch: Prädefiniert für den Bericht, aber nicht für die Studien. Sie verdrehen jetzt die Dinge.

Hans Wille: Aber das, was von dem Institut gemacht wird, ist ja ein Bericht, der die eigentliche Aufgabe ist.

Wolfhard Erdlenbruch: Dann halte ich noch einmal für das Protokoll fest, dass Sie konstatieren, dass für Sie maßgeblich ist, was Sie für den Bericht definieren, und nicht maßgeblich ist, was in den statistischen Endpunkten prädefiniert in den Studien vorhanden ist. Ist das so auf den Punkt gebracht?

Thomas Kaiser: Das ist so nicht auf den Punkt gebracht. Aber selbstverständlich müssen wir uns an die Fragestellung halten und uns auch das Ziel dieses Berichts vor Augen führen und dann die Endpunkte innerhalb der Studie entsprechend werten. Sie haben die Studie unter einer bestimmten Voraussetzung durchgeführt, aus welchen Gründen auch immer. Bezüglich der Myokardinfarktdefinition – dazu kommen wir vielleicht noch; nicht von unserer Seite, aber vielleicht haben Sie noch Fragen dazu –, die ja durchaus strittig ist: Wir sehen uns das natürlich mit dem Ziel der Nutzenbewertung an. Ist das eine adäquate Definition – ja oder nein? Aus diesem Grunde werten wir das so. Wir haben außerdem die Rahmenbedingungen, die gesetzlichen, innerhalb des Zulassungsstatus. Wenn wir jetzt sagen würden, wir können Studien nur einbeziehen, wenn sie tatsächlich auch so vorab geplant worden sind, hätten wir schlicht und einfach keine Studie. Dann könnten wir sagen, es gibt zu Prasugrel keine Studie, weil weder die JUMBO-Studie noch die TRITON-Studie innerhalb der Zulassung durchgeführt wurden. Die ist ja sekundär abgeleitet worden aus Problemen, die in Subpopulationen der TRITON-Studie beobachtet wurden, übrigens post hoc von Analysen, die Sie durchgeführt haben.

Die Konsequenz aus der ganzen Sache wäre, man darf keine Studien zu Prasugrel nehmen und kann nur sagen, man weiß nichts über Prasugrel. Das ist ja keine adäquate Umgehensweise. Sondern es ergibt sich eine Fragestellung. Man muss sich dann anschauen, welches Datenmaterial gibt es, um diese Fragestellung zu beantworten. Natürlich muss man dann werten: Gibt es bei diesen sekundären Analysen – so nenne ich das einfach einmal, ohne Begriffe wie „prä“, „post“ oder sonst was zu benutzen – eine höhere oder geringere Ergebnis-sicherheit? Eine geringere oder höhere Sicherheit mag es auch bei primären oder sekundären Endpunkten geben oder auch nicht. Je nachdem, wie in der konkreten Studie der Endpunkt erhoben wurde, ist die Sicherheit geringer oder höher. Und so wird das bewertet. Auf diese Weise wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte und das Verzerrungspotenzial für die Studien bewertet. Dann schaut man sich das zusammen an. Aber natürlich ist nicht unser Ziel, eine Studie durchzuführen, sondern das vorhandene Material zu bewerten hinsichtlich seiner Sicherheit für die konkrete Fragestellung. Das heißt aber nicht, dass wir uns nicht das Vorgehen in der Studie selbst anschauen. Das ist für die Bewertung der Sicherheit der Studie wichtig.

Jürgen Windeler: Ich sehe jetzt keine weiteren Wortmeldungen zu diesem Tagesordnungspunkt.

Wir kommen zu

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Bedeutung von CK-MB und Troponin zur Feststellung von nicht tödlichen MI im Rahmen der Nutzenbewertung

Marco Jost: Für das IQWiG waren für die Bewertung der nicht tödlichen Myokardinfarkte primär klinisch relevante Myokardinfarkte von Bedeutung, wie wir sie dann erst im Rahmen der Stellungnahmen der Firmen Lilly bzw. Daiichi Sankyo zur Verfügung gestellt bekommen haben. Da die entsprechenden Daten bei der Erstellung des Vorberichts nicht vorlagen, wurde ein eingeschränkter Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt nicht tödliche Myokardinfarkte festgestellt.

Im Vorbericht wurde der Stellenwert von Enzymspiegeln insgesamt diskutiert. Ich zitiere einmal aus dem Vorbericht: Die klinische Relevanz periprozeduraler Myokardinfarkte, die allein anhand von kardialen Biomarkern diagnostiziert wurden, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. „Die prognostische Bedeutung und damit klinische Relevanz von Anstiegen der kardialen Biomarker Troponin und CK-MB nach einer PCI und / oder der darüber definierten periprozeduralen Myokardinfarkte sind weiterhin unklar.“

Die Stellungnehmenden argumentieren, dass es bezüglich kardialer Biomarker wichtig sei, zwischen CK-MB und Troponin zu differenzieren, und führen das im Hinblick auf die in der TRITON-Studie verwendete Myokarddefinition aus.

An dem Punkt ist uns unklar, welche Relevanz Ihre Argumentation bezüglich kardialer Biomarker für den Bericht des IQWiG haben sollte. Das geht wiederum an die Firmen Lilly und Daiichi Sankyo.

Rüdiger Smolnik: Es ist zunächst einmal festzuhalten, dass das Troponin in die Definition des Myokardinfarktes nur da eingeht, wo von sogenannten spontanen Myokardinfarkten die Rede ist. Dort ist es so, dass das Troponin auch nicht isoliert dazu führt, dass ein Myokardinfarkt festgestellt wird, sondern nur in Verbindung mit entweder klinischer Symptomatik oder hämodynamischer Dekompensation oder EKG-Veränderungen.

Worauf das IQWiG wahrscheinlich abhebt, sind die periprozeduralen Infarkte, sprich um eine kapitale Koronarintervention oder um eine Bypassoperation herum. Hier ist die CK-MB der Parameter, der zu einer Wertung als Myokardinfarkt führt. Aber wie das IQWiG in dem Vorbericht selber diskutiert, gibt es einen Unterschied hinsichtlich der prognostischen Relevanz von Troponin und CK-MB. Beim CK-MB ist es sehr wohl so, dass Studien vorliegen, die eine höhere prognostische Relevanz annehmen lassen. Insofern muss man hier differenzieren. Leider ist es im Vorbericht so, dass in der Schlussfolgerung wieder beide Biomarker gemeinsam diskutiert werden.

Wir haben in unserer Stellungnahme zum Vorbericht gerade diese periprozeduralen Infarkte noch einmal angeschaut und haben eine Zusatzauswertung gefahren, bei der diese periprozeduralen Infarkte nur dann gezählt wurden, wenn gleichzeitig klinische Zeichen vorhanden waren, also sprich im Sinne von klinischen Symptomen EKG-Veränderung oder kardialer Dekompensation. Auffällig ist dabei, dass es, obwohl die Fallzahlen natürlich dann erheblich geringer sind, wenn man nur diese klinisch bedeutsamen Ereignisse wertet, trotzdem zu einer

signifikanten Reduktion von Myokardinfarkten unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel kommt.

Hinzu kommt, dass Sie im Vorbericht kritisiert hatten, dass die Prüfer natürlich auch in der Klinik Myokardinfarkte diagnostiziert hatten, dass diese Daten für den Tag 360 nicht vorlagen. Diese Daten haben wir nachgelegt. Auch hier ist es so, dass man erheblich weniger Ereignisse findet als nach der ursprünglich vordefinierten Definition von Myokardinfarkten. Trotzdem findet sich hier eine relevante Reduktion von Ereignissen. Deswegen sind wir der Auffassung, dass wir die Fragen, die der Vorbericht aufwirft, hiermit beantwortet und wir konsistente Ergebnisse haben, die solide und belastbar und auch gleichzeitig klinisch relevant sind.

Yvonne-Beatrice Schüler: Herr Wille ist nicht vergessen; ich werde darauf Bezug nehmen, was Sie vielleicht auch sagen wollen. Ich möchte aber gern erst einmal generell etwas sagen.

Erstens: Die Daten, die Sie ansprechen und die Sie nachgeliefert haben, haben wir zur Kenntnis genommen. Wir hätten Sie natürlich deutlich lieber zur Kenntnis genommen zu dem Zeitpunkt, als wir Sie bei Ihnen angefordert hatten, nämlich zur Herstellung des Vorberichts. Wir werden sie jetzt natürlich im Abschlussbericht berücksichtigen.

Das war aber nicht unsere Frage. Das ist ein bisschen wie beim TOP 1. Zurückkehrend zu unserer Frage, die nämlich lautete, dass Sie in Ihrer Stellungnahme – und zwar trotz der Daten, die Sie dann ja mitliefern zu den klinisch relevanten Definitionen – dennoch eine Argumentation anführen, die CK-MB und Troponin miteinander vergleicht, deren prädiktive Relevanz darstellt usw. Unsere Frage war, was diese Argumentation denn jetzt noch für eine Relevanz hat für unseren Bericht und für die Daten, wie wir sie darstellen und interpretieren. Das wird uns einfach aus dieser Argumentation nicht klar, einmal fernab davon, dass Sie Daten zu einer anderen Definition, die auch Symptome mit einbezieht, nachgeliefert haben.

Ihre Antwort interpretiere ich jetzt ein Stück weit so, dass diese Relevanz jetzt zunächst einmal nicht größer gegeben ist oder dass sich daraus jetzt bei Ihnen kein weiterer Kritikpunkt an den Daten, die wir einbeziehen, ergibt hinsichtlich der Argumentation, die Sie zu Troponin und CK-MB hier aufmachen. Ich denke, Herr Wille wird unter Umständen da noch einmal einhaken, was unsere Interpretation dieser beiden Parameter angeht, die aber letztlich nicht mehr relevant ist für das, was wir im Bericht beschreiben oder haben wollen, nämlich klinisch relevante Myokardinfarkte, die ja primär erst einmal gar nichts nur mit diesen Biomarkern zu tun haben.

Jürgen Windeler: Ich will Ihnen ganz kurz die Gelegenheit geben, noch einmal auf die Interpretation Ihrer Antwort von Frau Schüler einzugehen, nämlich dass diese Erörterung der prognostischen Relevanz der Biomarker für den Bericht und die Interpretation des Berichtes nicht von zentraler Bedeutung ist.

Rüdiger Smolnik: Ich gehe gerne darauf ein. Wir sind sehr wohl der Meinung, dass die Endpunktkomponente Myokardinfarkt, wie sie eine Komponente primär eines Studienend-

punktes darstellt und mit der FDA und der EMA so besprochen war, einen relevanten Endpunkt darstellt. Ich würde es eher so sehen, dass die Daten nebeneinander stehen, dass man zum einen die präspezifizierten Endpunkte aus der Studie hat und zum anderen jetzt die Zusatzauswertung, die alle in die gleiche Richtung führen und somit die Bedeutung dieses Studienendpunktes untermauern.

Jürgen Windeler: Da Sie jetzt die Frage von Frau Schüler wiederum nicht konkret beantwortet haben, würde ich jetzt allerdings auch der Interpretation zuneigen, dass Sie mit Ihren nachvollziehbaren Ausführungen zu CK-MB und Troponin und den prognostischen Unterschieden einen Sachverhalt beschrieben haben, der aber für die Bewertung des Berichts nicht von zentraler Bedeutung ist. Sie haben eben auf die Patientenrelevanz der Endpunkte abgehoben, was hiermit aber auch nichts zu tun hat. Ich habe kein Problem damit, diesen Punkt abzuschließen und als geklärt anzusehen, wenn wir dann noch über die Relevanz der Endpunkte reden wollen. Nur die konkrete Frage scheint mir jetzt auch, so wie sie von Frau Schüler zusammengefasst worden ist, beantwortet werden zu können. – Herr Wille vielleicht noch einmal zu den Endpunkten.

Hans Wille: Wir haben das angesprochen mit den CK-MB- und den Troponinwerten. Das war tatsächlich nur für die periprozeduralen Infarkte ein Thema. Meine Frage lautet schon, ob Sie weiterhin diese rein durch Enzymerhöhung diagnostizierten Infarkte als klinisch relevant ansehen. Wenn Sie sagen, die seien klinisch relevant, möchte ich gerne wissen, auf welcher Datenbasis diese Annahme beruht. Mit anderen Worten: Wo ist bewiesen worden, dass halt diese Enzyminfarkte gleichbedeutend sind mit Änderungen in zum Beispiel kardiovaskuläre Mortalität, Herzinsuffizienz, Sterblichkeit usw., was wirklich patientenrelevante Endpunkte sind? Verkürzt könnte man auch fragen: Wo ist eine Validierung dieser Surrogatwerte Biomarker? Sehen Sie das als bewiesen an? Wenn ja: Womit wäre es bewiesen?

Rüdiger Smolnik: Wir haben hier einen Endpunkt für diese Studie gewählt, der der Myokardinfarktdefinition großer Fachgesellschaften entspricht. Wir gehen davon aus, dass mit diesem Studienendpunkt, der so auch in anderen Studien verwendet wurde, eine vergleichbare Aussage getätigt werden kann. Ich gehe davon aus, dass diese Endpunkte so auch eine Relevanz haben.

Hans Wille: Noch einmal nachgefragt: Biomarker sind einfach erst einmal Laborwerte, Enzymerhöhungen. Es muss ja ein Link nachgewiesen sein zu einem wirklich patientenrelevanten Endpunkt. Ich glaube, über diese Definition brauchen wir nicht weiter zu sprechen. Eine Enzymerhöhung ist einfach eine Enzymerhöhung und noch kein patientenrelevanter Endpunkt.

Rüdiger Smolnik: Es gibt diese Studien – wir könnten sie jetzt wiederholen aus dem Vorbericht und auch aus unserer Stellungnahme –, insbesondere was die CK-MB angeht. Diesen Link gibt es. Insofern würde ich bei dem Punkt bleiben.

Monika Kurzawa: Ich möchte ergänzend hinzufügen, dass wir uns wahrscheinlich in dem Punkt einig sind, dass der prognostische Wert dieser diskutierten CK-MB- und Troponin-

erhöhung wahrscheinlich umstritten ist. Ich denke, es ist im Rahmen einer solchen Nutzenbewertung durchaus legitim, die ja auch ein Stück weit öffentlich ist, weil ja diese Argumentationen entsprechend publiziert und verfügbar ist, diese zu kommentieren, auch nachdem wir neue Daten zu den Myokardinfarkten nachgeliefert haben. Ich möchte an dieser Stelle noch einmal sagen, dass sie nicht einfach nur nicht vorlagen, sondern wir hatten ja eine Begründung, warum wir sie in dem ersten Schritt nicht mitgeliefert haben. Unsere Begründung lautete damals sinngemäß, dass die Reduktion der nicht tödlichen Myokardinfarkte ein so starkes Signal ist, dass man wahrscheinlich jedwede Definition anwenden kann und ein ganz konsistentes Ergebnis haben wird.

Jetzt ist in dem Vorbericht dieser Punkt wieder entsprechend aufgetaucht, sodass wir an dieser Stelle eben die neuen Analysen, wie von Ihnen gefordert, mit den geforderten Definitionen nachgeliefert haben. Ich denke, das ist auch unser Standpunkt zu dem Thema Feststellung oder Definition von nicht tödlichen Myokardinfarkten.

Wolfhard Erdlenbruch: Ich möchte auch etwas ergänzen, um die Antwort nicht schuldig zu bleiben. Sie haben gefragt, ob wir der Ansicht sind, dass Biomarker von prognostischer Relevanz sind und wo das bewiesen ist. Ich möchte dazu auf unsere Stellungnahme verweisen, wo wir zum Beispiel die Studie von Ioannidis zitiert haben und andere. Ich denke, das war ja eben Konsens, dass wir diese Dinge nicht noch einmal neu diskutieren wollen. Ich denke, auch in der Fachgesellschaft ist es weitgehend anerkannt, dass die CK-MB durchaus prognostischen Wert hat.

Was hinzu kommt, um dem Ganzen auch die praktische Relevanz zu geben: Wir haben ja bewusst verschiedene Kriterien, die Sie auch gewünscht haben, in die Analyse, die wir nachgereicht haben, eingefügt, sodass man unter verschiedenen Kriterien jetzt nachvollziehen kann, je nachdem, wie verschiedene Fachgesellschaften oder verschiedene Kriterien angelegt werden, ob wirklich Ereignisse aufgetreten sind und ob sich diese Ereignisse zwischen den beiden Therapieregimen in irgendeiner Form unterschiedlich dargestellt haben. Das zieht sich ja konsistent durch alle Daten – sowohl die bekannten Daten, die publiziert sind, als auch die Daten, die wir Ihnen nachträglich zur Verfügung gestellt haben –, dass wir durchgehend eine Reduktion von Ereignissen haben, je nach Größe der Patientenzahl mehr oder weniger signifikant, aber – Sie haben die Daten gesehen – durchaus in klinisch relevanter Bedeutung.

Jürgen Windeler: Ich habe den Eindruck, dass die Frage, die zum TOP 2 offen war, im Wesentlichen beantwortet ist. Gibt es noch Wortmeldungen dazu?

Monika Kurzawa: Ich habe noch eine Frage. Sie hatten erwähnt, Frau Schüler, wenn ich mich daran richtig erinnere, dass diese Daten jetzt berücksichtigt werden. Würde das bedeuten, dass die im Vorbericht erwähnten Limitationen entsprechend der nicht tödlichen Myokardinfarkte wegfallen, oder wie ist Ihre Aussage dazu? Was heißt „berücksichtigen“?

Yvonne-Beatrice Schüler: „Berücksichtigt“ heißt, dass wir diese Daten so berücksichtigen, wie wir auch Ihre anderen Argumente in den Stellungnahmen berücksichtigen. Der Einfluss

auf den Bericht wird sich dann im Abschlussbericht zeigen. Wir werden das prüfen und daraus unsere Schlussfolgerungen ziehen.

Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen gibt es nicht.

Wir kommen zum

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Blutungsereignisse bei Patienten mit und ohne koronare Bypassoperation

Marco Jost: Wir haben eben schon gehört, dass uns mit den Stellungnahmen die Auswertung zu nicht tödlichen Myokardinfarkten zugesendet wurde.

Eine weitere Anforderung hatten wir auf signifikante Blutungsereignisse zusammengefasst für Patienten mit und ohne Bypassoperation. Diese Daten wurden uns nicht zur Verfügung gestellt. Begründet wurde diese Ablehnung damit, dass Patienten mit einer koronaren Bypassoperation nicht zur Zulassungspopulation gehören und damit eine Zusammenfassung der Ereignisse nicht zulässig sei.

Uns ist jetzt unklar, warum eine Zusammenfassung der beiden Patientenpopulationen für die Daten bei Blutungsereignissen als nicht zulässig angesehen wird, aber eine zusammenfassende Auswertung bei Wirksamkeitsparametern wie beim Myokardinfarkt aus Ihrer Sicht kein Problem darstellt. Das geht wieder an die Firmen Lilly und Daiichi Sankyo.

Monika Kurzawa: Zu dem Thema Patienten mit und ohne Blutungsereignisse bei Patienten mit und ohne Bypassoperation ist aus unserer Sicht zu sagen, dass Prasugrel eine Substanz ist, die entwickelt worden ist in einer riesig großen Studienpopulation mit 13 608 Patienten in der pivotalen Studie, bei denen ausdrücklich keine Bypassoperation stattfinden sollte. Das heißt, diese Patienten sollten ausgeschlossen werden. Und nur bei einem winzigen Prozentsatz – um ein Prozent – war dies doch erforderlich. Insofern besteht aus unserer Sicht keine wissenschaftliche Grundlage, die Daten non CABG und CABG gepoolt auszuwerten. Es gibt andere große Studien in dieser oder in einer ähnlichen Indikation, die durchaus einen Mix an Blutungsereignissen darstellen, was letztendlich dazu führt, dass man enorme Blutungsraten in einer völlig undurchsichtigen Population hat, die dann umso schwerer zu bewerten sind, wo man im Nachhinein, also retrospektiv, hingehen und diese auseinanderdividieren muss.

Das heißt, wenn wir uns auf dem Boden der Zulassung bewegen: Für Prasugrel geeignete Patienten sind die Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom haben und bei denen eine PCI vorgesehen ist, keine Bypassoperation.

Wir stehen durchaus auf dem Standpunkt, dass natürlich Blutungsereignisse sehr ernst zu nehmen sind. Wir haben diese für die TRITON-Studie analysiert. Die Daten kennen Sie auch. Die Blutungsraten bei Patienten, die doch unvorhergesehenerweise eine Bypassoperation haben mussten, sind höher. Das ist richtig. Die Mortalität bei diesen Patienten, die wir auch untersucht haben, ist aber statistisch signifikant geringer als bei den Patienten im Vergleichsarm unter Clopidogrel. Von daher sind wir der festen Überzeugung, dass es hier

keine wissenschaftliche Grundlage gibt, warum diese Blutungsraten gepoolt ausgewertet werden sollen, zumal es sich dann wieder um einen Post-hoc-Ansatz handelt.

Thomas Kaiser: Es gibt unterschiedliche Situationen in der TRITON-Studie, wo eine Bypassoperation durchgeführt wurde. Das war initial bei dem Therapieentscheid. Da sind wir völlig einer Meinung: Wenn eine PCI durchgeführt werden soll – Prasugrelzulassung –, wenn die PCI nicht durchgeführt werden soll, sondern primär sogar eine Bypassoperation – keine Zulassung. Das ist heraus. Das ist gar nicht das Thema, das wir hier haben.

Wir hatten bei den Anforderungen vorgeschlagen, dass man diese wenigen Patienten aus der Auswertung herauslässt. Auf Ihren Vorschlag hin sind diese Patienten – das sind relativ wenig; nur ungefähr 0,3 % aus der gesamten Studie – dringeblieden, weil es für Sie einfacher zu rechnen war. Das war die Begründung. Wir kommen damit auch klar, weil dies das Ergebnis praktisch nicht verfälscht, weil das eben nur zweimal 20 Patienten sind. Bezogen auf NSTEMI sind es sogar noch weniger. Das ist gar nicht die Frage.

Die Frage ist: Wenn aber die Therapieentscheidung getroffen wird, also innerhalb der Zulassung behandelt wird, weil primär eine PCI durchgeführt wird – jetzt kommt nämlich die klinisch relevante Frage –, der Arzt sich also entscheiden soll für die eine oder die andere Therapie und nicht in die Zukunft sehen kann, ob nach Durchführung der PCI ein paar Tage später nicht doch ein Bypass notwendig ist, sind das genau die Patienten, um die es uns geht. Das sind nämlich die Patienten, die in dieser Zulassungspopulation, wie wir das jetzt einmal nennen, noch drin sind. Selbstverständlich ist es für eine gesamte Therapieentscheidung relevant, ob, wenn im Nachgang doch eine Bypassoperation notwendig wird, dort insgesamt ein höheres Risiko ist, wenn man vorher Prasugrel angewandt hat – völlig zu Recht, innerhalb der Zulassung, weil eine PCI geplant war – oder wenn man von Anfang an Clopidogrel angewandt hätte. Das ist eine völlig relevante Frage für den Arzt bei der Therapieentscheidung. Die konkrete Frage von Herrn Jost war – die ist immer noch nicht beantwortet: Warum machen Sie diese Trennung bei Bypassoperationen für Blutungen, also keine gemeinsame Auswertung von Patienten, bei denen hinterher eine Bypassoperation notwendig war, versus denen, wo es nicht war, aber bei den Wirksamkeitsparametern machen Sie das nicht? Ich kenne keine Herzinfarktauswertung von Ihnen, wo Sie sagen, die, die hinterher einen Bypass bekommen haben, nehmen wir nicht in die Auswertung des primären Endpunkts hinein. Eine solche Auswertung ist mir nicht bekannt. Das ist die konkrete Frage. Erstens. Es gibt ein klinisches Interesse. Zweitens: Es ist natürlich wissenschaftlich völlig korrekt, es so zu machen. Drittens. Es ist auch nicht konsistent in der Studie umgesetzt.

Monika Kurzawa: Wir sind der Überzeugung, dass gerade mit der getrennten Auswertung eine Beurteilung des Risikos von den Patienten, die doch eine Bypassoperation haben müssen, gerade möglich wird. Das würde sich ja in einer gepoolten Analyse so entsprechend nicht darstellen. Wie ich anfangs schon angeführt habe, ist die TRITON-Studie eine gewesen, die eben CABG-Patienten explizit ausgeschlossen hat. Von daher ist das Design der Studie entsprechend angelegt. Ich glaube, mehr gibt es zu diesem Punkt nicht zu sagen.

Thomas Kaiser: Ich muss noch einmal nachfragen, ob ich nicht richtig verstanden worden bin. Wir reden nicht von diesen Patienten, die am Anfang ausgeschlossen worden sind, weil eine PCI primär durchgeführt werden soll und nicht ein Bypass. Das ist gar kein Diskussionspunkt. Das ist völlig in Ordnung. Es geht um die Patienten, die hinterher mit dem Bypass behandelt werden – das ist auch klinische Realität –, einige Tage nach der Therapieentscheidung für oder gegen Prasugrel, weil eine PCI durchgeführt werden soll. Die sind auch in Ihrer Studie. Die sind auch in der Zulassungspopulation, weil selbstverständlich die Zulassung nicht ausschließt, dass Patienten Prasugrel zum Zeitpunkt null bekommen, wenn sie eine PCI bekommen sollen, ohne dass man weiß, ob sie zum Zeitpunkt sieben Tage eine Bypassoperation bekommen. Das kann man doch gar nicht wissen bei der Therapieentscheidung. Selbstverständlich ist das die zugelassene Behandlung.

Noch einmal: Man kann ja sagen, man macht eine getrennte Auswertung, um möglicherweise auch unterschiedliche Effekte darzustellen. Wie ist das denn bei Patienten, die dann hinterher doch einen Bypass brauchen? Das ist gar nicht der Punkt. Uns geht es darum: Warum machen Sie keine gemeinsame Auswertung, damit der Arzt oder die Ärztin, der oder die die Therapieentscheidung zum Zeitpunkt, jetzt wird eine PCI durchgeführt, treffen muss, ein gesamtes Bild hat für alle Patienten, auch für diejenigen, die später einen Bypass brauchen? Und noch einmal – auch das ist nicht beantwortet: Warum machen Sie das für Blutungen getrennt und warum machen Sie es nicht für Herzinfarkte getrennt? Was ist die Rationale dafür? Wenn die Rationale nicht zugelassen ist, was nicht stimmt, dann frage ich mich: Warum ist die Rationale nicht zugelassen auch bei Herzinfarkten nicht gültig?

Wolfhard Erdlenbruch: Ich möchte gern auf die Frage eingehen, warum diese Patienten, die eine PTCA bekommen, und dann im Laufe der weiteren Behandlung stellt sich heraus, man braucht doch einen Bypass, aus welchen Gründen auch immer.

Jetzt rede ich einmal als ehemals klinisch tätiger Arzt. Hierzu gibt es eine ganz klare Vorgehensweise. In dem Moment, wo ein Patient aufgrund einer bestimmten Koronartopografie doch die Notwendigkeit für einen Bypass hat, wird der Bypass – es sei denn, es geht um eine vitale Indikation, wo es sofort gemacht werden muss – natürlich nicht in dem Zeitfenster gelegt, wo der Patient ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Komedikation 2b/3a-Antagonisten oder Aggregationshemmer oder was auch immer. Das heißt, hier, wie sich das bei all diesen Präparaten auch in den Zulassungen sinnhaft niederschlägt, wird eine gewisse Therapiepause eingeführt, sodass sich die Plättchenfunktion nach menschlichem Ermessen weitestgehend erholen kann. Das heißt, bei dem Patienten, der dann in einem quasialektiven Setting – zwar unter intensivmedizinischem Monitoring, aber dann im Intervall – operiert wird, stellt sich eine ganz andere Situation dar, als das zum Beispiel in solchen Studien – das ist ja nicht nur bei der TRITON-Studie – überhaupt abgebildet wird.

Das heißt, wir reden dann, wie man schon sagen muss, im klinischen Verlauf von völlig unterschiedlichen Situationen. Das Einzige, wo es wirklich greift, ist die vitale Indikation, wo man operieren muss. Klar, wenn es ums Leben geht. Aber da ist die Situation eine völlig andere. Da kommen auch ganz andere Zusatzaspekte aus dem klinischen Alltag hinzu, die das

kaum in einer solchen Studie abbilden lassen. Von daher halte ich es schon für sinnvoll, in der Analyse der Effekte – auch der Therapieeffekte – das zu unterscheiden. Vielleicht hilft das ein bisschen.

Thomas Kaiser: Es geht nicht darum zu sagen, es könne nicht sinnvoll sein, sich die unterschiedlichen Effekte anzuschauen. Dass Sie eine getrennte Auswertung gemacht haben, ist durchaus sinnvoll. Uns geht es darum: Warum liefern Sie uns keine gemeinsame Auswertung?

Das Argument, das Sie gerade gebracht haben, man gehe eher in eine stabilere Situation – die Thrombozytenfunktion soll sich erholen –, kann natürlich auch problematisch sein für das, was man eigentlich mit der Thrombozytenaggregationshemmung verhindern will. Also gerade nach der Stentanlage, wenn sie denn doch gelungen ist, kann es natürlich sein, dass Sie ein Reboundphänomen bekommen. Das heißt, es geht noch einmal auf diese Frage hin: Warum machen Sie diese gemeinsame Analyse nur für Blutungen nicht, aber Sie machen sie für Herzinfarkte? Das ist für uns wirklich nicht nachvollziehbar. Es ist inkonsistent. Es gibt kein Gegenargument gegen eine getrennte Auswertung zusätzlich – völlig d'accord –, um zu sehen, ob es unterschiedliche Effekte gibt – alles gut –, aber es ist nicht nachzuvollziehen, dass Sie uns keine gemeinsame Auswertung geliefert haben. Das ist der Punkt.

Wolfhard Erdlenbruch: Jetzt habe ich den Eindruck, dass Sie mich nicht verstehen können oder mögen. Ich kann es gerne noch einmal versuchen. Wir kommen hier in eine Situation hinein, die in der Studie überhaupt nicht erfasst ist. Es ist absolut heterogen. Was wir da an Daten erhalten, ist relativ schwer einzusortieren.

Nehmen Sie die klinische Situation – Sie haben die Brücke geschlagen –, wie es denn im Behandlungsalltag aussieht. Je nach Patient muss ich Bridging machen mit i. v.-Gabe von 2b/3a-Antagonisten. Das hat mit der Studie überhaupt nichts zu tun. Das ist vielmehr genau der Versuch. Wenn ich den Effekt von Aspirin und den Effekt eines Thienopyridins ausschleichen lassen möchte, dann habe ich natürlich die extrem hohe Gefahr, dass der Stent zugeht. Das wissen wir. Der Stent ist sofort zu, wenn da kein entsprechender Schutz ist. Das heißt, hier komme ich in Situationen, die allenfalls deskriptive Darstellungen zulassen. Alles andere müsste in einem sehr scharf definierten Studiendesign abgebildet sein. Es ist eigentlich kaum sinnhaft möglich.

Diese Blutungsereignisse mit einzubeziehen in die Gesamtkohorte der Patienten, die eine PTCA bekommen, bedeutete, wir packten Äpfel und Birnen zusammen. Es ist sinnhafter, die Sachen getrennt darzustellen. Dann weiß man, woran man ist. Denn das Interessante ist ja auch – damit sind wir mitten in der Diskussion der Fachgesellschaften; das geht weit über das hinaus, was wir hier heute besprechen –, dass kein Mensch weiß, ob es wirklich sinnhaft ist, unter Umständen das höhere Blutungsrisiko in Kauf zu nehmen mit einer antiaggregatorischen Therapie, weil wir zunehmend in Studien sehen, dass trotz der höheren Blutungsrate die Bypassoffenheit besser ist und auch die Mortalität in einem gewissen Zeitfenster besser ist. Aber das ist eine völlig offene Diskussion, wo ich mir nicht anmaße, ein Urteil darüber abzugeben, was da sinnhaft oder nicht sinnhaft ist. Aber damit sind wir in

einem Bereich, der deutlich über das hinausgeht, zu untersuchen: Was passiert mit PTCA-Patienten, die mit Clopidogrel oder Prasugrel behandelt werden?

Hans Wille: Die Situation stellt sich doch so dar, dass man entscheiden muss, ob man einem Patienten Clopidogrel oder Prasugrel gibt. Man kann einfach nicht in die Zukunft sehen, wie Sie gerade schön gesagt haben. Es sind so viele Unwägbarkeiten vorhanden. Deshalb ist es aber doch gerade fundamental für die Entscheidung, das eine oder andere zu nehmen, dass man halt von der Situation aus alles betrachtet, wenn diese Entscheidung getroffen wird. Von daher einfach nur Intention-to-treat ausgewertet. Da ist es natürlich so, dass man dann auch diese Patienten berücksichtigen muss, die dann halt wider Erwarten oder wider Planung, wo man es vielleicht auch befürchtet hat, doch eine Bypassoperation bekommen. Natürlich muss dann auch der Schaden und der Nutzen in die Auswertung eingehen.

Wolfhard Erdlenbruch: Dazu einen kurzen Kommentar: Im Prinzip sagen Sie, man muss sehen, was ganz am Ende herauskommt. Das ist die Nettoberechnung. Egal, was jetzt an Nebenwirkungen oder nicht an Nebenwirkungen da ist, dann muss man am Ende sehen, was wirklich herauskommt. Es macht ja relativ wenig Sinn, sich auf Einzelaspekte zu fokussieren, ohne im Gesamtkonzert zu schauen, profitiert die Gesamtheit der Patienten unter Zusammennahme aller Sachen insgesamt eher. Da macht es natürlich Sinn, auch die Effektivitätsaspekte komplett zusammengefasst darzustellen.

Jürgen Windeler: Wir kommen im Moment etwas vom Thema ab. Ich bitte deshalb, doch bei diesem konkreten Thema zu bleiben.

Monika Kurzawa: Herr Wille, Sie haben gesagt, man müsse die Entscheidung in einer solchen Situation treffen, ob ich dem Patienten Clopidogrel oder Prasugrel gebe. Ich sehe das etwas anders.

Die Entscheidung, einem Patienten Prasugrel zu geben, treffe ich nur dann, wenn er ein akutes Koronarsyndrom hat und eine PCI bekommen soll. Sollte als Komplikation im Verlauf der Erkrankung eine Bypassoperation erforderlich sein, dann ist es relativ egal, welches Thienopyridin er bekommen hat. Denn es wird empfohlen, beide Thienopyridine – so ist es auch in der Fachinformation beschrieben – entsprechend lang vor der Bypassoperation abzusetzen. Das heißt, diese therapeutische Entscheidung, die Sie gerade beschrieben haben, sehe ich nicht. Die hat ja schon viel früher stattgefunden. Eben das ist die Zulassungspopulation, die die Patienten mit Bypassoperation nicht einschließt.

Jürgen Windeler: Ich möchte versuchen, das zusammenzufassen.

Erstens: Ich habe den Eindruck, dass Sie auf die konkrete Frage, also eine Rationale für die unterschiedlichen Auswertungsstrategien – Wirksamkeit, Blutungen – zu benennen, nicht geantwortet haben.

Zweiter Punkt: Als Methodiker hätte ich sehr viele Fragezeichen – ich kann es eigentlich überhaupt nicht verstehen, ich denke auch, dass Sie da in einer sehr isolierten Position sind – zu sagen, ich nehme aus einer randomisierten Studienpopulation Patienten mit im Rahmen der

Studie vorgekommenen Ereignissen heraus und werte die nicht aus. Das scheint mir schon eine etwas merkwürdige Argumentation zu sein. Aber der entscheidende Punkt ist: Sie haben die Frage, die wir haben, nicht beantwortet, scheinen Sie auch nicht beantworten zu können.

Ich erlaube mir den Hinweis: Vielleicht können Sie noch einmal darüber nachdenken, ob Sie nicht diese Daten, die hier fehlen und die meiner Ansicht nach nicht fehlen sollten, doch noch nachliefern können.

Können wir den Punkt damit abschließen? – Dann kommen wir zu

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Zulassungsstatus der Testsubstanzen hinsichtlich des Zeitpunktes der Verabreichung, Design der TRITON-Studie

Marco Jost: Die Zulassung bzw. Fachinformation sagt ja, dass Prasugrel nur bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter PCI verabreicht werden darf.

Unserer Interpretation nach muss dementsprechend vor der Verabreichung von Prasugrel abgeklärt werden, ob eine PCI durchgeführt werden kann. Daher kann Prasugrel aus unserer Sicht in der Regel nur nach vorheriger Abklärung oder Bekanntsein des Koronarstatus verabreicht werden, wie das ja auch in der TRITON-Studie durchgeführt wurde. Die Vergleichssubstanz Clopidogrel kann nach unserer Ansicht hingegen bereits nach sofortiger Diagnose eines NSTEMI verabreicht werden, wie das in der CURE-Studie durchgeführt wurde.

Dies vorausgesetzt, stellt sich für uns eine Frage. Der Vorbericht enthält eine kritische Bewertung des Studiendesigns der TRITON-Studie dahingehend, dass der teils späte Zeitpunkt der Verabreichung der Testsubstanzen einen unadäquaten Vergleich gegenüber Clopidogrel darstellt. Die Firma Novartis beschreibt in ihrer Stellungnahme, dass der raschere Wirkeintritt von Prasugrel gegenüber Clopidogrel durch diese implizit geforderte Optimierung der Wirkbedingungen für Clopidogrel artifiziell nivelliert würde. Und es wird angemerkt, dass dies weder der Zulassung noch der klinischen Realität entspreche. Daher fragen wir uns: Welche Situation entspricht denn der klinischen Realität, die sofortige Gabe oder die in der TRITON-Studie praktizierte potenziell artifizielle verspätete Gabe von Clopidogrel aufgrund der für Prasugrel notwendigen vorherigen Abklärung des Koronarstatus? Das ist eine Frage für die Firma Novartis.

Nima Melzer: Wir glauben, dass in der klinischen Praxis ein schneller Wirkeintritt für die Wirksamkeit eines Thienopyridins mit entscheidend sein kann und dass ein Studiendesign, das auf der einen Seite eine Abklärung des Koronarstatus für die eine Substanz erforderlich macht und auf der anderen Seite eine Substanz mit einem wesentlich längeren Wirkeintritt dadurch bevorzugt, dass sie früher eingesetzt wird, für die klinische Praxis deswegen nicht vollständig aussagekräftig sein kann. Man muss, wenn man als Arzt die Entscheidung trifft, ein Thienopyridin einzusetzen, auch von dem schnellen Wirkeintritt des Thienopyridins – da liegen große Unterschiede zwischen den Substanzen – profitieren können. Das sollte sich auch in der Auswertung der Studienergebnisse widerspiegeln.

Yvonne-Beatrice Schüler: Eine kurze Entgegnung dazu, was Sie beschreiben. Sie beschreiben das in Ihrer Stellungnahme ja auch, der rasche Wirkungseintritt müsste geeignet sein, diesen Vorteil dann auch in der Studie zeigen zu können. Das ist Ihr Argument.

Dieser Vorteil wird aber dadurch ein Stück weit nivelliert, dass Sie vorher den Koronarstatus kennen müssen. Das ist eine Einschränkung, die Sie in Ihrer Stellungnahme nicht machen. Dadurch, dass Sie den vorher kennen müssen, verzögern Sie artifiziell die Gabe des Komparators und setzen ihn nicht adäquat ein. Das ist der Punkt. Der würde sich dann nicht ergeben – dann wären wir unter Umständen auch auf der gleichen Ebene –, wenn wir hier einen raschen Wirkungseintritt hätten, der aber nicht erfordert, dass der Koronarstatus bekannt ist. Aber das haben wir hier nicht. Genauso ist TRITON design. Damit ist Clopidogrel nicht zu einem Zeitpunkt eingesetzt worden, wo es hätte eingesetzt werden können. Somit ist das dann in dem Format auch ein inadäquater Vergleich.

Nima Melzer: Ich darf dazu eine Frage stellen: Wie hätte sich das IQWiG für einen adäquaten Vergleich das Studiendesign in diesem Fall vorgestellt?

Thomas Kaiser: Sie geben die Präparate so, wie sie optimal gegeben werden können, notfalls mit einem Double-Dummy-Design. Also Sie denken nicht von der PCI her, von der Intervention, sondern Sie denken vom Patienten her, also von der Erkrankung. Sie wollen ja auch nicht eine PCI behandeln, sondern den Patienten mit dem akuten Koronarsyndrom. Dann haben Sie verschiedene Behandlungsoptionen. Die eine Behandlungsoption besteht darin, direkt nach Symptomeintreten, wenn der Patient sich vorstellt, können Sie so schnell wie möglich eine bestimmte Therapie geben. Eine andere können Sie nur – zumindest ist sie jetzt so getestet und zugelassen worden; ob das nur so geht später, ist noch einmal was anderes – geben, wenn noch mehr über den Patienten bekannt ist. Dann müssen Sie ein Studiendesign so anlegen, dass beides optimal in dieser Studie gegeben werden kann, notfalls mit einem Double-Dummy-Design.

Wolfhard Erdlenbruch: Ich möchte gern noch einmal auf das Design der pivotalen Zulassungsstudie, der TRITON-TIMI 38, eingehen. Dann möchte ich gerne den Bogen schlagen, wie die Behandlungsrealität in Deutschland ist; denn wir reden ja von der Anwendung in unserem Land.

Es ist so, wenn der Patient den Erstkontakt mit dem Erstversorger hat, auch in der TIMI-38-Studie ...

Jürgen Windeler: Ich darf Sie unterbrechen: Die Studie, die Sie mit so einem Kürzel beschreiben, ist die hier genannte TRITON-Studie.

Wolfhard Erdlenbruch: Genau, die Zulassungsstudie TRITON-TIMI 38. Bei Ankunft des Erstversorgenden mit EKG nachgewiesenem ST-Hebungsinfarkt ist das Preloading für Clopidogrel in der Fachgesellschaft als allgemein sinnhaft anerkannt. Deswegen wurde das auch mit in das Design aufgenommen. Gleichzeitig, um hier Chancengleichheit für beide Präparate zu haben, ist auch zulässig gewesen, bei dieser Art des Myokardinfarkts, dem

einzigsten Myokardinfarkt, den ich beim Erstkontakt überhaupt diagnostizieren kann, beide Präparate zeitgleich einzusetzen. Insofern hat hier Clopidogrel weder einen Vorteil noch einen Nachteil gehabt.

Bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt, beim sogenannten NSTEMI, sieht die klinische Realität so aus, dass der Patient mit Symptomen in die Klinik kommt, und der Brustschmerz kann zunächst einmal alles sein, von orthopädischer Ursache bis zum schweren Myokardinfarkt. Das heißt, wenn hier im EKG keine eindeutige Diagnose zu stellen ist, läuft die Labordiagnostik mit CK-MB und Troponin. Erst in dem Moment, wo in Deutschland die Labordiagnose Nicht-ST-Hebungsinfarkt gestellt wird, würde der Patient dann einer weiteren kardiologischen Therapie zugeführt. Und die besteht in Deutschland zu ca. 97 % mit einer PTCA.

Nun ist es so: Wenn der Patient eine PTCA bekommt, weiß jeder Kardiologe, er steht vor der Entscheidung, bei schwerer Dreifäßerkrankung beispielsweise, besser den Kardiochirurgen hinzuzuziehen. Wenn das nicht der Fall ist, dann unter Umständen eben zu dilatieren und zu stenten. Das heißt, wir machen eine diagnostische Koronarangiografie, schauen hinein, wie der Koronarstatus des Patienten ist, und dann fällt die Therapieentscheidung für den weiteren Algorithmus.

In dem Moment – das ist genau das TRITON-Design – fällt die Entscheidung, duale Antiaggregation – ja oder nein. Hier greift dann natürlich das Präparat, das schneller eine effiziente Aggregationshemmung erreicht. Das ist für den Patienten mutmaßlich von größerem Benefit, was in einer Studie zu beweisen ist, was die TRITON-Studie getan hat.

Das heißt, wenn wir uns zudem das von der Pharmakologie anschauen: Clopidogrel braucht zwei bis sechs Stunden, bis es seine volle Wirksamkeit hat. In Deutschland sieht die Behandlungsrealität doch so aus, dass in der Regel zwischen Erstkontakt und PTCA beim STEMI – beim NSTEMI dann eben verzögert durch das Fenster der Labordiagnostik – die Patienten innerhalb eines Zeitfensters von 45 bis 90 Minuten nach Diagnosestellung auf den Tisch des Hauses kommen. Dann wird die Koronaranatomie untersucht und dann wird die Therapieentscheidung gefällt. Das heißt, Clopidogrel hat überhaupt keine Zeit, seine volle Wirksamkeit im normalen Setting zu erreichen.

Jetzt haben wir ländliche Gebiete mit größeren Vorlaufzeiten. Da ist aber auch die Studienlage bekannt. Da stellt sich gar nicht die Frage, ob Thienopyridin – ja oder nein. Da stellt sich die Frage: Wird lysiert? Weil hier die Lyse immer noch der PTCA per se überlegen ist. Das heißt, da reden wir wieder von einem ganz anderen Thema. Insofern stellt TRITON schon sehr wohl die Behandlungsrealität bei uns dar. Wir sind kein Land, wo wir im Schwerpunkt konservativ therapieren. Dazu läuft eine weitere Studie. Die muss man einmal abwarten. Aber das ist für Deutschland nicht das Thema.

Monika Kurzawa: Ich möchte ergänzend hinzufügen, dass auch vom IQWiG dieser Begriff „unfares Studiendesign“ immer verwendet wird, welches wir schon in hohem Maße unwissenschaftlich finden. Hier kommt eine Unterstellung heraus, das Studiendesign sei eben absichtlich so gewählt worden, um die Vergleichssubstanz in den Nachteil zu bringen.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal auf die Landmark-Analysen hinweisen, die in TRITON durchgeführt wurden und die ganz klar zeigen, dass es eben einen frühen Benefit, also einen Benefit innerhalb der ersten drei Tage, gibt und dass dieser Benefit sich aber von drei Tagen bis zum Studienende entsprechend widerspiegelt.

Das heißt, selbst wenn es so wäre, dass Clopidogrel nicht genügend Zeit gehabt hat, aufgrund seines insuffizienten Metabolismus früh zu wirken, ist spätestens nach drei Tagen davon auszugehen, dass auch dann die Patienten, die Clopidogrel bekommen haben, wenn sie nicht Non-Responder sind, einen entsprechenden Effekt haben. Von daher denke ich, dass diese Unterstellung in dieser Form einfach nicht richtig ist.

Hans Wille: Ich glaube, das mit dem unfairen Vergleich ist gar nicht so wertend gemeint gewesen. Es ist eher durchaus auch in der Literatur ein Begriff, der relativ wertfrei mehr für „inadäquaten Vergleich“ steht. Man kann auch bei „inadäquatem Vergleich“ bleiben.

Ich würde das auch weiter so sehen – ich habe auch keine Gegenargumente gehört – und sagen, dass Clopidogrel in dieser Studie nicht so eingesetzt worden ist, wie es halt bei akutem Koronarsyndrom, beim NSTEMI, geprüft worden ist in der CURE-Studie. Das ist halt nach Diagnosestellung gegeben worden. Wir wissen leider nicht, wie viel Zeit zwischen Diagnosestellung und PCI in der TRITON-Studie liegt. Wir wissen nur die Zeit von Symptombeginn bis zur PCI. In der NSTEMI-Gruppe waren das knapp 30 Stunden, was mir relativ lang erscheint. Und der Großteil der Patienten – ich glaube, 90 % derjenigen, die es halt vor der PCI bekommen haben – hat das innerhalb von einigen Stunden vorher bekommen. Also, man hätte hier sehr viel bewusster, gerade in Kenntnis auch, dass Clopidogrel pharmakologisch länger zum Wirkeintritt braucht, das so früh wie möglich geben können.

Zu diesem Effekt in den ersten Stunden: Genau das ist auch für Clopidogrel in der CURE-Studie nachgewiesen worden. Da gibt es Effekte, die halt tatsächlich innerhalb von 24 Stunden – auch natürlich innerhalb von drei Tagen – schon nachweisbar sind gegenüber Placebo. Diesen Effekt hat man im Grunde verspielt, indem man halt auch in der Clopidogrelgruppe warten musste, bis die Koronaranatomie vorliegt. Das ist in der Praxis und auch, wie es geprüft worden ist, nicht notwendig.

Wolfhard Erdlenbruch: Entschuldigung, Sie haben mir nicht zugehört. Bei den STEMI-Patienten war das Studiendesign erlaubt und auch gefordert, gemäß den ethischen Anforderungen, sobald die Diagnose steht, beide Präparate gemäß den Leitlinien zu geben. Dass wir hier natürlich bei einer weltweiten Studie eine gewisse Schwankung haben, ich glaube, das erklärt sich von selber. Wir können nicht international multizentrische Studien verlangen und dann überall den Topstandard von den Topkliniken in Deutschland erwarten. Das lässt sich in keiner Studie realisieren.

Und die Diagnosestellung beim NSTEMI ist alles andere als so trivial, wie das klingen mag. Denn das kristallisiert sich nicht in der Notaufnahme in jedem Fall heraus. Ich bin Arzt und habe es oft genug erlebt. Darüber möchte ich auch nicht diskutieren.

Hans Wille: Ich auch.

Wolfhard Erdlenbruch: Dann wundert mich Ihre Stellungnahme. Tut mir leid.

Monika Kurzawa: Ich hatte die Landmark-Analysen angeführt. Ist das für Sie kein Argument, oder was sagen Sie dazu? Das war eigentlich das Hauptargument.

Hans Wille: Wofür ein Argument – Clopidogrel später einzusetzen?

Monika Kurzawa: Wir sprechen über Prasugrel. Das ist ja eine Weiterentwicklung eines Thienopyridins, was eben rascher wirkt. Wenn jetzt tatsächlich dieser Vorwurf im Raum stünde, dass ein Studiendesign der Vergleichssubstanz gar nicht die Gelegenheit gegeben hat, zu wirken, dann würde ich doch aber erwarten, dass spätestens nach den ersten drei Tagen – das bilden die Landmark-Analysen ja ab – der volle Effekt auch in der Clopidogrelgruppe vorhanden ist. Dann würde man doch hier einen entsprechenden nicht vorhandenen Unterschied in der frühen Phase sehen. Das ist aber nicht so. Das heißt, wir sehen in der frühen Phase einen Unterschied, und wir sehen nach drei Tagen einen deutlichen Unterschied. Von daher denke ich, dass dies das Hauptargument ist, ein Studiendesign, was bewusst zum Nachteil der Vergleichssubstanz gewählt worden ist, so darzustellen.

Thomas Kaiser: Es geht hier gar nicht um „bewusst zum Nachteil“. Das hat hier niemand gesagt. Das interpretieren Sie so, aber das hat hier niemand gesagt. Wir beschreiben schlicht und einfach – das ist ja auch nur unsere Aufgabe –, was kann man aus einer solchen Studie lesen, warum Sie auch immer diese Studie so durchgeführt haben. Wir haben hier nichts von bewusst gesagt.

Wenn Sie sagen, später sieht man nach wie vor noch einen Vorteil, einen Unterschied, und sagen wir einmal nur, der ist gar nicht nur in dem Bereich, wie er am Anfang schon entstanden ist – also sage ich einmal innerhalb der ersten zwei Tage –, sondern er wird sogar kumulativ immer noch größer. Wenn Sie das als Argument heranzuführen, damit muss das ja gar kein Problem sein, dass Clopidogrel später gegeben wurde, weil dann Clopidogrel ja die Chance gehabt hat und wirkt. Diese Argumentationskette kann ich nicht so ganz verstehen. Denn selbstverständlich kann in den ersten zwei Tagen oder in den ersten Stunden durch eine irrelevante Therapie etwas bei einem Patienten passiert sein, was Sie durch eine verspätete Therapie nicht mehr aufholen können.

Vielleicht noch an einem einfacheren Beispiel: Krebsdiagnose – früherer oder späterer Therapiebeginn. Nur weil Sie bei dem frühen Beginn hinterher immer noch einen Vorteil sehen, heißt das ja nicht, das wäre auch bei der anderen Therapie, wenn man die früher machen würde. Das ist ja kein Argument. Also, man muss das tatsächlich richtig testen. Man muss richtig testen, setzt man die eine Therapie optimal ein, und Prasugrel kann nun mal optimalerweise nach dem Zulassungsstatus nur eingesetzt werden, wenn der Koronarstatus bekannt ist, versus man setzt die andere Therapie optimal ein. Optimal heißt, so früh wie möglich nach Diagnosestellung.

Eben kam noch das Argument mit Lyse. Hier geht ziemlich viel durcheinander mit STEMI und NSTEMI. Wir beziehen uns hier ganz stark auf NSTEMI, weil bei STEMI das große Problem besteht, dass hier nicht gegen eine in Deutschland zugelassene Therapie getestet wurde. Gebräuchlich mag sie ja sein, unstrittig, aber zugelassen ist Clopidogrel nicht in der Indikation, in der Sie das angewandt haben. Das ist natürlich auch ein Problem, wenn Sie sagen, wir machen den Bericht für Deutschland. Der Zulassungsstatus ist in Deutschland nun einmal leider so, dass Clopidogrel nicht zugelassen ist. In Amerika ist das anders.

Das heißt, wir beziehen uns in der Argumentation – ich bitte darum, dabei ganz klar immer zu bleiben – nur auf NSTEMI, weil nur für NSTEMI das für uns relevant ist. Deswegen bitte keine Argumente aus diesem STEMI-Arm heranziehen mit Lyse auf dem Land oder so etwas.

Monika Kurzawa: Sie haben gesagt, aus Ihrer Sicht belegen diese Landmark-Analysen die Tatsache nicht. Da sind Sie nicht der gleichen Meinung wie die Zulassungsbehörden, die natürlich auch diese Tatsache ausgiebig geprüft haben, sowohl die FDA als auch die EMEA zu der Zeit. Ich denke, das gehört an dieser Stelle mit ins Protokoll.

Thomas Kaiser: Das ist eine Falschinterpretation. Ich habe gesagt, die Landmark-Analysen belegen nicht Ihre Argumentation. Das ist etwas anderes.

Wolfhard Erdlenbruch: Ich muss leider auf Ihren Kommentar noch einmal mit einem Gegenkommentar antworten. Wie stellen Sie sich der Behandlungsrealität, dass in den deutschen Leitlinien, in den europäischen Leitlinien und überall postuliert wird, dass entweder ein neues Thienopyridin so früh wie möglich gegeben werden soll oder, wenn das nicht verfügbar ist bzw. kontraindiziert, dann Clopidogrel mit entsprechender Loading Dose? Das heißt also, offensichtlich außerhalb der von Ihnen so interpretierten Zulassung, was aber der Behandlungsrealität entspricht. Wenn wir über Nutzen in der deutschen Behandlungsrealität reden, dann sollte dem natürlich Rechnung getragen werden mit der logischen Konsequenz, dass auch die ST-Hebungsinfarktdaten diskutiert werden.

Thomas Kaiser: Das ist sicherlich ein Problem, wo ich mich jetzt allerdings einfach zurückziehen kann, weil wir als Institut tatsächlich einen Rechtsrahmen haben – im Auftrag auch des Gemeinsamen Bundesausschusses. Und der Gemeinsame Bundesausschuss natürlich auch einen Rechtsrahmen hat, nämlich die Präparate innerhalb der Zulassung zu bewerten.

Hier haben Sie ein ganz konkretes Problem, weil diese Kombinationstherapie – bislang zumindest – nur möglich war mit einem nicht zugelassenen Präparat. Das ist übrigens nicht unsere Interpretation des Zulassungsstatus, sondern die Antwort der Europäischen Zulassungsbehörde, die dieses Präparat selbst zugelassen hat, die nämlich konkret danach gefragt wurde. Das nur, um das klarzustellen.

Wenn Sie sich die Leitlinien anschauen, dann kann man natürlich auch fragen, worauf das Ganze denn basiert. Wenn Sie sich die Daten einmal anschauen, dann muss man sagen, es lohnt sich wahrscheinlich einmal eine richtig weit gehende Analyse aller dieser Daten. Da werden Studien herangezogen, die als randomisiert bezeichnet werden, die gar nicht

randomisiert sind, was die Studiendurchführer auch selber schreiben in den Studien. Da werden Meta-Analysen herangezogen, die aus verschiedensten Quellen zusammengefügt werden, aus randomisierten und nicht randomisierten Studien.

Sie werden von mir jetzt nicht die Aussage bekommen, die Kombinationstherapie hat keinen größeren Nutzen als die Monotherapie bei STEMI. Das werde ich nicht sagen. Aber ich glaube, es würde sich lohnen, sich das einmal richtig anzusehen. Sie haben einfach das Problem, dass über Jahre die Leitlinien – interessanterweise übrigens mit immer stärkeren Empfehlungen bei immer gleicher Evidenz – die Empfehlung geben, in diesen Situationen auch eine Kombinationstherapie anzuwenden. Das ist mir völlig klar. Clopidogrel ist etabliert. Das ändert nichts daran, auch nicht am Rechtsrahmen, den auch der G-BA einhalten muss, dass das schlicht und einfach nicht zugelassen ist.

Wolfhard Erdlenbruch: Sie würden bei keiner Ethikkommission der Welt eine Studie durchbekommen, die eine Vergleichssubstanz beim ST-Hebungsinfarkt gegen eine Monostudie laufen lässt.

Thomas Kaiser: Dazu kann ich nur sagen: In den Studienlisten von der Firma Lilly war eine solche Studie drin.

Monika Kurzawa: Mit diesem Mysterium müssen wir jetzt einmal aufräumen. Wenn ich das richtig gelesen habe, beziehen Sie sich auf die Studie TACM, unsere sogenannte Wash-out-Studie, in der Patienten nach einer Loading Dose Clopidogrel oder Prasugrel in zwei Armen behandelt wurden und dann mit Aspirin weiterbehandelt wurden. Dies waren keine Patienten, die eine PCI bekommen haben, sondern diese Patienten haben diagnostische Angiografie bekommen und brauchten keine duale Antiplättchentherapie. Es hat auch keinen Vergleich in dem einen Arm mit einer Monotherapie und in dem anderen Arm mit einer dualen Antiplättchentherapie stattgefunden. Von daher sehe ich den Punkt, dass wir selber eine Studie in dieser Indikation laufen haben, nicht. Sie ist beendet, falls das an dieser Stelle interessiert. Aber dieses Argument war damals schon nicht richtig und es ist auch heute nicht richtig geworden.

Nima Melzer: Herr Kaiser, wir sind uns ja einig, dass Clopidogrel nicht in der Studie so eingesetzt werden sollte, dass es vor Feststellung der Erkrankung, vor Indikationsstellung NSTEMI, eingesetzt wird. Selbst in dem Design, so wie Sie es sich vorgestellt hätten, würde Clopidogrel nach Indikationsstellung NSTEMI eingesetzt. Ich glaube, Sie unterstellen, dass zwischen der Indikationsstellung NSTEMI und der diagnostischen Angiografie genug Zeit vergehen würde, damit Clopidogrel signifikant Wirkeintritt haben und auf das gleiche Wirkniveau kommen kann, den Prasugrel dann erreicht, wenn es nach der diagnostischen Angiografie gegeben wird. Ich glaube nicht, dass das den klinischen Alltag in Deutschland darstellt. Das Zeitfenster zwischen der Diagnosestellung NSTEMI und der diagnostischen Angiografie wird so kurz sein, dass es für die Interpretation des Studiendesigns irrelevant ist, ob Clopidogrel vor oder mit der PCI, die unmittelbar nach der diagnostischen Angiografie durchgeführt wird, gegeben wurde.

Yvonne-Beatrice Schüler: Ohne jetzt auf das dezidiert antworten zu wollen, sind wir uns aber, glaube ich, doch tatsächlich einig, dass wir eine Antwort auf genau diese Frage mit der TRITON-Studie nicht bekommen werden.

Das heißt, das alles vorausgesetzt, was Sie jetzt gerade gesagt haben, sei es so, sei es nicht so: Diese Antwort gibt uns die TRITON-Studie nicht. Das ist genau der Punkt, den wir hier diskutieren. Ist diese Studie in der Lage, uns die Antwort auf diese Frage zu geben? Das ist einfach unser Punkt. Egal, wie sich das dann zeigen würde, wenn man ein adäquates Studiendesign nehmen würde.

Thomas Kaiser: Jetzt beziehen Sie sich auf Deutschland. Ja, die TRITON-Studie spricht dagegen, dass das so ein ganz geringer Zeitraum ist. In der TRITON-Studie ist der Zeitraum zwischen Symptomatik und tatsächlicher Durchführung der Koronarangiografie ja schon sehr ausgedehnt gewesen. Die Diagnosestellung sollte in der Regel nicht 40 Stunden nach Symptomatik sein. Das haben Sie in der CURE-Studie auch anders. In der CURE-Studie sind alle eingeschlossen worden spätestens 24 Stunden nach Symptomatik. Darin sind keine Patienten, bei denen der Symptombeginn länger zurückliegt.

Nima Melzer: 24 Stunden – das ist die relevante Zeit.

Thomas Kaiser: Aber haben Sie Ihrer Stellungnahme Daten beigelegt, die zeigen, wie, in welchem Verhältnis und in welcher Menge, bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Nicht-ST-Hebungsinfarkt, der Zeitraum zwischen a) Symptomatik, b) Diagnose und c) Koronarangiografie ist? Können Sie das anhand von Daten belegen? Haben Sie das in der Stellungnahme belegt? Also, das ist jetzt eine Mutmaßung, die Sie anstellen.

Nima Melzer: Ich nehme an, Sie haben die Stellungnahme gelesen.

Thomas Kaiser: Ja.

Nima Melzer: Sie wissen, dass wir dazu keine Angaben gemacht haben.

Thomas Kaiser: Haben Sie denn Daten, die über die Behauptung jetzt hinausgehen?

Nima Melzer: Wir könnten Daten recherchieren. Momentan habe ich sie nicht dabei.

Thomas Kaiser: Kennen Sie Daten? Anders gefragt: Beruht Ihre Behauptung auf Daten, die Ihnen bekannt sind, wo Sie jetzt einfach die Publikation nicht vorliegen haben, oder worauf beruht das?

Nima Melzer: Das beruht auf der klinischen Erfahrung. Ob es Daten dazu gibt, müsste man recherchieren. Diese Daten können nicht aus einer internationalen Studie sein.

Thomas Kaiser: Es geht um Deutschland.

Nima Melzer: Das ist gar nicht möglich. Das Design der TRITON hätte nicht umdesignt werden können, um diese Frage beantworten zu können, weil sie sonst nur in Deutschland

hätte durchgeführt werden müssen. Relevant ist dabei nicht das Design der TRITON-Studie, sondern eine Auswirkung der deutschen Praxis, ob die deutsche Praxis sich hier vorteilig oder nicht vorteilig auswirken könnte.

Thomas Kaiser: Gefährliches Argument. Ist die TRITON-Studie überhaupt geeignet für die Nutzenbewertung in Deutschland?

Nima Melzer: Natürlich.

Thomas Kaiser: Aber das Argument gerade war doch ein bisschen anders. Die TRITON-Studie kann für Deutschland eine bestimmte Frage in der Praxis nicht beantworten. Wie wollen Sie denn davon ausgehen, dass die Behandlung mit PCI etc. so ist, wie sie in Deutschland ist, in dieser Studie?

Ich wollte damit nur sagen, dass das, glaube ich, ein gefährliches Argument ist, Sie könnten keine internationale Studie designen, um eine solche Frage zu beantworten.

Nima Melzer: Sie wollen mich missverstehen.

Thomas Kaiser: Ich glaube, die optimale Therapie für beide Arme kann man durchaus in einer internationalen Studie untersuchen.

Nima Melzer: Absolut. Das wollte ich damit auch nicht sagen.

Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt? – Das sehe ich nicht. Damit schließe ich den TOP 4 ab.

Wir kommen zum

4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Gibt es dazu Wortmeldungen?

Monika Kurzawa: Ich habe verschiedene Punkte, die ich hier noch diskutieren möchte.

Einmal geht es um die Frage nach der Morbidität und Mortalität nach einem überlebten Endpunktereignis. Der zweite Punkt betrifft die Frage nach den Stentthrombosen und der Komorbidität Diabetes mellitus.

Zu dem ersten Punkt Morbidität und Mortalität nach einem überlebten Endpunktereignis. Hier hatten wir wohl schon in unserer Stellungnahme zum Vorbericht entsprechende Daten geliefert. Das ist auch in der damaligen Erörterung diskutiert worden. Wenn ich die Würdigung des Berichtsplanes richtig in Erinnerung habe, hieß es damals, dass unsere Sorgen, dass diese patientenrelevanten Daten nicht wieder auftauchen würden, unbegründet seien, weil sie im endgültigen Bericht berücksichtigt würden. Jetzt findet sich aber im Vorbericht hierzu keine weitere Schlussfolgerung, es sei denn, ich habe an der Stelle etwas verpasst. Deswegen ist die Frage an das IQWiG: Wird dieser patientenrelevante Endpunkt im

endgültigen Bericht entsprechend mit aufgenommen und gewürdigt oder hat sich hierzu die Meinung des IQWiGs geändert oder ist das vergessen worden?

Yvonne-Beatrice Schüler: Wir haben Ihre Stellungnahme diesbezüglich zur Kenntnis genommen. Es ergab sich für uns daraus jetzt keine Frage. Sie haben gerade noch einmal dargestellt, was Ihre Argumentation in der Stellungnahme war. Für die Erörterung hier wäre meine Frage, ob Sie darüber hinaus noch weitere Argumente anführen wollen außer denen, die wir Ihrer Stellungnahme entnehmen können. Das werden wir im Abschlussbericht natürlich würdigen. Insofern werden Sie darin dann eine Stellungnahme zu dem Endpunkt bekommen.

Zur Berichtsplanerörterung und der Würdigung: Wenn wir davon reden, dass wir Endpunkte berücksichtigen, wenn sie patientenrelevant sind, und das machen, dann tun wir das natürlich mit verschiedenen Komponenten, wie wir Endpunkte bewerten. Das hat auch etwas damit zu tun, wie valide so ein Endpunkt ausgewertet oder auswertbar ist. Das sind Komponenten, die wir dann beleuchten werden. Somit wird dieser Endpunkt dann im Abschlussbericht gewürdigt.

Monika Kurzawa: Gut, das ist eine wichtige Information. Ich denke, die Nachfrage ist ja durchaus erlaubt, nachdem wir uns so viel Mühe mit diesem Punkt gegeben haben.

Zusätzlich zu dem Punkt kann ich hier nur noch anfügen, dass zu dem damaligen Zeitpunkt kritisiert wurde, dass wir die Gesamtmortalität zwischen diesen beiden Gruppen nicht berichtet hätten. Die haben wir in der Zwischenzeit angefragt. Auch die Gesamtmortalität ist, wie die kardiovaskulären Todesfälle, stark unterschiedlich, und zwar in der Prasugrelgruppe mit 4,7 % und im Vergleichsarm 7,3 %. Das war damals ein Kritikpunkt, das hätten wir gar nicht gemacht. Das wollte ich hier nur anfügen.

Der zweite Punkt waren die Stentthrombosen. Hierzu die Frage: Werden Sie diesen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend im Bericht würdigen, wird der vorkommen? Im Vorbericht fanden wir den nicht entsprechend dargestellt.

Yvonne-Beatrice Schüler: Da gilt die gleiche Antwort. Wenn Sie hierzu weitere Argumente zu diesem Endpunkt hätten, wäre jetzt der Zeitpunkt, diese vorzubringen. Ansonsten werden wir das der Stellungnahme entnehmen und werden dann diesen Endpunkt, wie auch immer, im Abschlussbericht würdigen. Dann wird es sich natürlich auch – das setzen wir jetzt voraus – auf den patientenrelevanten Endpunkt beziehen. Das ist genau die Frage, die sich da für uns stellt. Das werden wir dann würdigen.

Monika Kurzawa: Dann bekomme ich wahrscheinlich für meinen dritten Punkt Diabetes mellitus als wichtige Komorbidität die gleiche Antwort. Ich stelle diese Frage trotzdem, weil wir auch hier nicht gefunden haben, dass diese Patientengruppe, die ein speziell hohes Risiko hat, entsprechend berücksichtigt ist. Ich freue mich dazu auf die Antwort.

Yvonne-Beatrice Schüler: Ja, die wird kommen.

Jürgen Windeler: Das heißt, die Antwort ist eine ähnliche, wie wir sie gerade gegeben haben.

Yvonne-Beatrice Schüler: Ja.

Jürgen Windeler: Gibt es weitere Themen, die Sie vermissen?

Renate Handrock: Ich möchte gern einen Punkt noch einmal ansprechen, den wir anfangs schon erörtert hatten. Es geht darum, dass die Zulassungsstudien eine Zulassungspopulation betrachten, aus der heraus dann die Zulassungsbehörden häufig eine Subgruppe zulassen aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, und Sie Ihre Nutzenbewertung dann primär auf die Zulassungspopulation beziehen, weil Sie den Nutzen gemäß Zulassung bewerten. Jetzt ist im Methodenpapier von Ihnen geschrieben, dass ein signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest vorliegen muss zwischen der Post-hoc-Subgruppe, die Sie dann ja bilden, und der primären Population. Ich habe jetzt nicht gefunden, dass das hier vorgenommen worden ist.

Da sind wir dann eigentlich bei dem Thema, das wir ganz am Anfang besprochen hatten: Eine klinische Studie wird auf die eingeschlossene Population und den primären Zielparameter gepowert und dadurch ist ja auch der Evidenzgrad gegeben. Wenn man jetzt post hoc diese Subgruppenanalyse durchführt, aber der Interaktionstest – so habe ich das wahrgenommen – nicht durchgeführt worden ist, dann habe ich damit Schwierigkeiten.

Yvonne-Beatrice Schüler: Ich glaube, da müssen wir ein bisschen differenzieren, weil Sie jetzt auch unser Methodenpapier anführen. Es steht der Primat der Zulassungspopulation. Das heißt, wir bewerten im Rahmen der deutschen Zulassung. Das ist die Population, die wir für unsere Bewertungen heranziehen müssen.

Was wir in unserem Methodenpapier beschreiben, ist dann eine Methodik, wie wir mit Daten umgehen, die diesem Auftrag entsprechen, nämlich Daten zu einer Zulassungspopulation. Da beschreiben wir dann, wenn wir uns Subgruppen ansehen und dann auch Subgruppeneffekte postulieren wollen, dass wir dann relevante Interaktionstests heranziehen. Das ist etwas anderes. Da spreche ich jetzt quasi von der Subgruppe in der Subgruppe. Das heißt, das muss man abgrenzen.

Zum zweiten Punkt, den Sie genannt haben, post hoc und aus der Studie heraus: Ich glaube, dazu muss man ein Stück weit sagen, dass das wiederum ein gefährliches Argument ist. Denn wenn wir das in diesem Fall ganz konsequent gemacht hätten, dann hätten wir keine Studie gehabt, die komplett in der Zulassungspopulation durchgeführt worden ist. Und die ist Basis unserer Bewertung. Das heißt, wir haben Daten herangezogen, die für uns nutzbar waren, um auf Basis dieser Daten Schlussfolgerungen mit der gebührenden Berücksichtigung dessen zu ziehen.

Renate Handrock: Sie differenzieren also beim Interaktionstest zwischen Zulassungspopulation und Studienpopulation. Dieser ist nicht erforderlich, weil Ihr Auftrag bei der

Zulassungspopulation beginnt. Dann habe ich das Methodenpapier zu diesem Punkt jetzt verstanden.

Beim zweiten Punkt geht es letztendlich darum, dass eine andere Evidenz vorliegt, wenn ich eine Post-hoc-Analyse mache und dann vielleicht auch den sekundären Zielparameter heranziehe und nicht den primären Parameter. Dass man das berücksichtigt, das ist völlig in Ordnung, weil es sonst, wie Sie schon sagten, gar keine Daten gäbe. Man weiß vorher letztendlich nicht, was am Ende dabei herauskommt. Aber der Evidenzgrad ist eben ein anderer. Das muss Berücksichtigung finden. Sonst hätte das nichts mit den Standards der evidenzbasierten Medizin zu tun.

Yvonne-Beatrice Schüler: Was würden Sie vorschlagen, um das zu berücksichtigen?

Renate Handrock: Ich bin kein Statistiker. Die Antwort kann ich Ihnen jetzt nicht liefern.

Thomas Kaiser: Ich weiß nicht, ob Sie mit dem Begriff „Evidenzgrad“ richtig liegen. Ich glaube, Sie sind eher richtig mit dem Begriff „Ergebnissicherheit“, also, wie sicher kann man ein Ergebnis daraus ableiten.

Wenn das Primat für die Bewertung gilt, es soll sich um randomisierte kontrollierte Studien handeln, muss das natürlich auch so bei einer Subgruppenbildung sein, dass es noch nach wie vor eine randomisiert-kontrollierte Zuteilung zu den Subgruppen ist. Sie können beispielsweise nicht aus der Intervention 30 % der Patienten nehmen und aus dem anderen Teil 70 %, weil bestimmte Dosierungen nur zugelassen sind. Damit haben Sie keine randomisierte Zuteilung mehr. Das würden wir nicht machen. Das ist hier ja anders gegeben.

Ich möchte noch einen anderen Punkt ansprechen. Vielleicht gehen Sie auch auf eine andere Stelle im Methodenpapier ein, nämlich auf die Stelle, wo über Berücksichtigung von Studien außerhalb des Zulassungsstatus die Rede ist. Da ist auch von einem Interaktionstest die Rede. Aber da ist davon in einer anderen Richtung die Rede, nämlich davon, wenn es Studien außerhalb der Zulassung gibt, kann man mit entsprechenden Analysen nachweisen, dass diese Studienergebnisse außerhalb der Zulassung auf die Zulassungspopulation übertragbar sind. Das ist aber dann die Beweislast desjenigen, der sagt, diese Studien sind übertragbar. Das ist hier natürlich naturgemäß nicht gegeben, weil ja gerade die unterschiedlichen Effekte dazu geführt haben, dass man eine unterschiedliche Zulassung macht, also genau diese Patienten hatten ja ein ungünstigeres Nutzen-Risiko-Profil. Es wäre auch völlig falsch, sie mit einzubeziehen, weil das auch ein schlechteres Bild für Prasugrel geben würde, wenn man diese Patienten aus der TRITON-Studie als Ganzes mit einbeziehen würde. Das würde überhaupt keinen Sinn machen. Denn das ist durch die Zulassung bereits genügend abgegrenzt worden. Das nur als ein Hinweis darauf, dass sich in dem Kapitel auch der Begriff „Interaktionstest“ findet.

Monika Kurzawa: Sie haben vorhin schon die Tatsache diskutiert, dass Sie die STEMI-Patienten aus der zweiten Studie in dieser Nutzenbewertung nicht bewertet haben. Sie haben

sie ja angehängt, aber Sie haben sie nicht bewertet. Das geschah mit der Begründung des Zulassungsstatus von Clopidogrel.

Nichtsdestotrotz haben wir das natürlich auch hier diskutiert. Wir verstehen nicht, warum Sie nicht mit der Flexibilität, die Sie auch in Ihrem Methodenpapier darlegen, diese Daten entsprechend analysieren; denn die gängige Praxis – ich denke, international – ist es eben, Patienten mit STEMI mit einer dualen Antiplättchentherapie zu versorgen. Kein Mensch würde auf die Idee kommen, hier eine Aspirin-Monotherapie vorzuschlagen. Und auch keiner aus dieser Runde, da bin ich mir sicher, ich an allererster Stelle. Ich möchte auch nicht mit einer Aspirin-Monotherapie behandelt werden. Von daher stellt sich die Frage, warum Sie in diesem Punkt – in anderen Punkten nehmen Sie ja für sich in Anspruch, die Daten entsprechend zu werten, also Endpunkte zu werten, neue kombinierte Endpunkte zu gestalten – dies strikt ablehnen. Das ist uns nicht klar.

Thomas Kaiser: Es sind gänzlich unterschiedliche Situationen. Es geht hier um die Übertragbarkeit von Ergebnissen. Wenn Sie jetzt sagen, die Ergebnisse aus dem Clopidogrel-plus-Aspirin-Arm – nicht zugelassener Bereich – wären übertragbar auf einen zugelassenen Bereich Aspirin-Monotherapie – und das könnten Sie belegen –, würden wir sagen, wir ziehen selbstverständlich diesen Arm heran. Ich glaube nicht, dass das Ihre Argumentation ist. Sie sagen vielmehr etwas anderes. Es geht hier um eine ganz andere Fragestellung, nicht um die Übertragbarkeit von Studienergebnissen. Es geht vielmehr darum, dass Sie grundsätzlich einen Vergleich durchgeführt haben, dessen Ergebnisse – ich spreche gar nicht von Bewertungen gegebenenfalls in Leitlinien, die Off-Label-Therapie propagieren, ohne das zum Teil zu erwähnen – für den Gemeinsamen Bundesausschuss, der in dem Rechtsrahmen innerhalb der Zulassung entscheiden muss, aus rechtlichen Gründen schlicht und einfach nicht relevant sind. Ich glaube nicht, dass Sie sagen wollen, Clopidogrel plus Aspirin ist dasselbe wie Aspirin-Monotherapie, deswegen könne man das auf einen Aspirin-Monotherapie-Vergleich übertragen. Das war wahrscheinlich nicht der Punkt.

Monika Kurzawa: So ist das überhaupt nicht gemeint gewesen.

Gerhard Jäger: Eine Ergänzungsfrage dazu. Ich bin eher ein medizinischer Laie. Sie haben Clopidogrel plus ASS schon mehrfach untersucht. Gibt es nicht auch einen Bericht, wo Sie zumindest für den stationären Bereich einen Nutzen der Kombitherapie bei STEMI konstatiert haben?

Thomas Kaiser: Ja, das bezieht sich auf Patienten, bei denen nicht eine PCI primär geplant ist. Dort ist die Zulassung nicht gegeben. Explizit nicht erwähnt für Clopidogrel. Wenn Sie sich den Zulassungsstatus für NSTEMI und STEMI von Clopidogrel anschauen, dann ist dort bei NSTEMI die Durchführung der PCI explizit erwähnt, die Durchführung der PCI bei STEMI, also ST-Hebungsinfarkt, explizit nicht erwähnt. Die konkrete Nachfrage bei der europäischen Zulassungsbehörde erbringt das Ergebnis: In der Tat ist für diese Situation PCI-Durchführung bei STEMI nicht zugelassen. Das ist der Grund. Aber es gibt einen Bereich – den haben wir auch bewertet –, da ist es zugelassen.

Nima Melzer: Sie haben angeführt, dass Sie die Auswertung der Patient-Reported Outcomes nicht in Betracht ziehen möchten, weil die Rücklaufquote gering war. Ab welcher Rücklaufquote würden Sie eine solche Bewertung in Betracht ziehen, was ist da der Grenzwert?

Marco Jost: Im Berichtsplan steht geschrieben, dass 30 % Ausfallrate die Grenze ist.

Gerhard Jäger: Ich will gegen Ende der Diskussion versuchen, aus unserer Sicht zusammenzufassen, was heute hier diskutiert wurde. Ich weiß nicht, wie das den Teilnehmern geht, die mehr einen passiven Part gehabt haben.

Häufig ist es ja so, dass man bei der Diskussion, die über Einzelpunkte auf hohem Detailniveau geführt wird, den Wald vor lauter Bäumen nicht mehr so richtig sieht. Deswegen erlauben Sie mir, noch einmal einige Sätze dazu zu sagen.

Richtig ist – darüber haben wir auch schon gesprochen; ich habe dazu auch schon etwas gesagt –, dass dieser TOP 1 eigentlich der wichtigste Punkt ist. Nur ist er aus der Logik heraus andersherum formuliert, nämlich zu sagen: Welche Relevanz hat die JUMBO-Studie? statt: Welche Relevanz hat die TRITON-Studie für die Nutzenbewertung? Andersherum gesagt: Eine Dosisfindungsstudie aus Phase 2 mit relativ wenigen Patienten, die dann noch entsprechend heruntergerechnet oder ausgewählt werden, sodass nur 150 übrig bleiben, und eine Phase-3-Studie mit mehr als 13 000 Patienten spielen – gestatten Sie mir den sportlichen Vergleich – in unterschiedlichen Ligen und die spielen auch, wie ich finde, in ganz unterschiedlichen Sportarten.

Dazu noch eine Randbemerkung: Es wurde hier über das Wort „unfair“ mal diskutiert. Das kommt ja aus dem Sport. Ich bin auch Sportler. Also „fair“ und „unfair“ hat im Sport eine ganz bestimmte Bedeutung. Darüber kann man nicht diskutieren, was das semantisch für eine Bedeutung hat. Das nur noch einmal dazu am Rande gesagt.

Das heißt, wir sagen, wir brauchen gar nicht die zwei Studien heranzuziehen, es reicht völlig aus, die eine Studie heranzuziehen, weil die nämlich so gut ist, dass sie auch die Anforderungen, die Sie in Ihrem Methodenpapier „besondere Anforderungen“ nennen, erfüllt. Damit sollte sie als einzige Studie für die Bewertung herangezogen werden. Sie wird ja auch, denke ich – bis auf Kleinigkeiten –, nicht in Abrede gestellt, angefangen von der EMEA bis hin – das unterstelle ich einfach einmal – zum IQWiG. Ich weiß nicht, wie es Ihnen geht, wenn Sie das intern diskutieren, müssen wir nun Sachen verbiegen, um dahin zu kommen, wir brauchen zwei Studien. Andere Firmen sind ja froh, wenn zwei Studien gefunden werden, weil zwei Studien ja die Voraussetzung dafür ist, um einen Beleg nachher überhaupt zu bekommen. Mit einer Studie bekommt man den nur in Ausnahmefällen, wie in diesem Fall, wie ich finde.

Das heißt also, wenn man das tut und man keine Meta-Analysen zu machen braucht, sondern nur die eine Studie heranzieht, dann glauben wir schon, dass wir einen Beleg für einen Zusatznutzen haben, zumindest erst einmal unstrittig in der NSTEMI-Gruppe.

Über die STEMI-Gruppe haben wir auch diskutiert. Das ist natürlich eine ganz besondere Darstellung, zu sagen: Okay, das ist gar nicht zugelassen. Deswegen tun wir die Studie zur Seite. Dann hätte das gegen ASS-Mono getestet werden müssen. Ich schließe mich da der Meinung der Kollegin an: Ich möchte dann auch nicht in der ASS-Mono-Kontrollgruppe sein, wenn so etwas einmal passierte und ich auf dem Tisch liegen würde. Ich habe aus dem Kopfschütteln gelesen, dass es vielleicht auf der anderen Seite andere Kandidaten gibt.

Von daher muss man also der Realität – was wird draußen gemacht – folgen und diesen Türspalt, den Sie ja geöffnet haben, indem Sie gesagt haben, okay, in dieser oder jenen kleinen klinischen Realität gibt es die Möglichkeit, diese Zweierkombi Clopidogrel plus ASS für STEMI-Patienten einzusetzen, breiter machen, und man muss sagen: Okay, wir folgen dieser Logik und sagen, auch für STEMI ist für Prasugrel ein Nutzen belegt. Sie brauchen eigentlich nicht viel zu machen. Sie haben es ja schon im Anhang C. Sie brauchen quasi nur den Anhang C auszuwerten und vorne mit hineinzuziehen.

Zusammengefasst: Wenn man bei dieser Argumentationskette, wie sie im Vorbericht enthalten ist, bleibt, dann ist es für Nichtinsider ein schönes Beispiel dafür, wie versucht wird, ein neues Produkt, was unstrittig einen Zusatznutzen belegt hat, in die Richtung zu schieben: Na ja, selbst gegen das alte Aspirin bzw. ASS – ich habe keine Kollision mit Bayer – mit einem Alter von über 100 Jahren gibt es keinen Zusatznutzen. Das kann ja nichts Tolles sein.

Wenn das die Intention ist bei diesem und anderen Verfahren, die durchgeführt werden, dann muss man das auch offen so sagen. Man muss dann auch offen darüber diskutieren. Ich denke, dazu wären wir auch bereit.

Das waren die letzten Worte von mir dazu.

Jürgen Windeler: Vielen Dank für diese Ausführungen.

Als Moderator möchte ich gern zwei Punkte noch anführen: Es hätte mich gefreut, wenn Ihre Antworten auf unsere Fragen genauso dezidiert und kompetent gewesen wären wie Ihre Stellungnahme gerade eben.

Den zweiten Punkt möchte ich mit Nachdruck zum Ausdruck bringen: Wir haben darauf hingewiesen, dass der Begriff „fair“ oder „unfair“ ein in diesen Studienbewertungen vergleichsweise üblicher Begriff ist. Herr Kaiser hat ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es keinerlei bewusste Unterstellung ist. Deswegen möchte ich mit schärfstem Nachdruck – wer mich kennt, der weiß, dass das für mich eine sehr deutliche Äußerung ist – diesen Begriff von mir weisen. Das ist eine Unterstellung, die ich in keiner Weise akzeptieren kann, die Sie hoffentlich auch nicht so meinen.

Gibt es noch weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich für Ihre Beiträge und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	A 2
A 1.2 Lilly Deutschland GmbH.....	A 60
Nachreichung zur Erörterung am 26.05.2011	A 118
A 1.3 Novartis Pharma GmbH.....	A 122

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Autoren:

Erdlenbruch, Wolfhard, Dr.

Jäger, Gerhard, Dr.

Smolnik, Rüdiger, Dr.

**Stellungnahme zum
Vorbericht [A09-02]**



**Stellungnahme der
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
zum Vorbericht A09-02
„Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ vom 16. März 2011**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
A. EINLEITUNG.....	6
B. GRUNDSÄTZLICHER TEIL.....	6
B.1 VERWENDETE STUDIEN ZUR NUTZENBEWERTUNG.....	6
B.1.1 BEDEUTUNG DER TRITON STUDIE IN DER EUROPÄISCHEN ZULASSUNG.....	7
B.1.2 WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG UND WÜRDIGUNG DER STUDIE IM EUROPÄISCHEN BEWERTUNGSBERICHT EPAR	7
B.1.3 BINDUNGSWIRKUNG DER ZULASSUNG	8
B.1.4 IQWiG METHODE	9
B.1.5 ERSTATTUNGSENTSCHEIDUNGEN ANDERER EUROPÄISCHER LÄNDER.....	9
B.1.6 DOSISFINDUNGSSTUDIE JUMBO-TIMI.....	10
B.2 ENDPUNKTDEFINITION: NICHT-TÖDLICHE MYOKARDINFARKTE.....	11
B.2.1 ZEITPUNKT DER GABE DER AUFSÄTTIGUNGSDOSIS	13
B.2.2 VERABREICHUNG VOR INDEX PCI (PRÄ-PCI): NSTEMI-ZIELPOPULATION	14
B.2.3 VERABREICHUNG WÄHREND INDEX PCI (DURING PCI): NSTEMI-ZIELPOPULATION.....	16
B.2.3.1 VERABREICHUNG VOR INDEX PCI (PRÄ-PCI): STEMI ZIELPOPULATION	17
B.2.3.2 VERABREICHUNG WÄHREND INDEX PCI (DURING PCI): STEMI ZIELPOPULATION	18
B.2.4 ENDPUNKTDEFINITION: BLUTUNGSEREIGNISSE	19
B.3 NICHT BERÜCKSICHTIGTE PATIENTENRELEVANTE DATEN/KOMORBIDITÄT.....	20
B.4 ROLLE DER LEITLINIEN UND HTA.....	21
C. NACHWEIS EINES ZUSATZNUTZENS FÜR DIE GESAMTE ZIELPOPULATION.....	23
D. NSTEMI	23

D.1	NICHT-TÖDLICHE MYOKARDINFARKTE.....	23
D.2	NEOPLASIEN ALS SCHWERWIEGENDES, UNERWÜNSCHTES EREIGNIS.....	27
D.3	FAZIT NSTEMI.....	28
E.	STEMI.....	29
E.1	ASS MONOTHERAPIE.....	29
E.2	ZEITLICHER VERLAUF DER RISIKOREDUKTION BEI STEMI PATIENTEN.....	30
E.3	WIRKSAMKEIT.....	31
E.3.1	GESAMTMORTALITÄT.....	31
E.3.2	VASKULÄR BEDINGTE MORTALITÄT.....	31
E.3.3	NICHT-TÖDLICHER HERZINFARKT.....	31
E.3.3.1	NICHT-TÖDLICHER HERZINFARKT STEMI ZIELPOPULATION.....	32
E.3.4	„URGENT TARGET VESSEL REVASCULARIZATION“ (UTVR).....	33
E.3.5	NICHT-TÖDLICHER SCHLAGANFALL.....	33
E.3.6	REHOSPITALISIERUNG.....	34
E.4	SICHERHEIT.....	34
E.4.1	LEBENSBEDROHENDE BLUTUNGEN.....	34
E.4.2	TÖDLICHE BLUTUNGEN/INTRAKRANIELLE BLUTUNGEN.....	34
E.4.3	SCHWERWIEGENDE „TIMI MAJOR“ UND NICHT SCHWERWIEGENDE „TIMI MINOR“ BLUTUNGEN.....	34
E.4.4	GESAMTRATE BEHANDLUNGSASSOZIIERTER UE UND GESAMTRATE SCHWERWIEGENDER UE.....	34
E.4.5	BLUTUNGEN ALS UE/BLUTUNGEN ALS SUE.....	35
E.4.6	NEOPLASIEN ALS SUE UND STUDIENABBRÜCHE WEGEN UES.....	35
E.4.7	FAZIT STEMI.....	35
F.	GESAMTFAZIT.....	35
F.1	INSTABILE ANGINA PECTORIS UND NSTEMI.....	35
F.2	STEMI.....	36
	SCHLUSSFOLGERUNG.....	37

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder.....	10
Tabelle 2:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen	15
Tabelle 3:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen.....	15
Tabelle 4:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen.....	16
Tabelle 5:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen.....	16
Tabelle 6:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen	17
Tabelle 7:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen.....	17
Tabelle 8:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen.....	18
Tabelle 9:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen.....	18
Tabelle 10:	TRITON Studienergebnisse auf Basis der MI Definition gemäß IQWiG.....	24
Tabelle 11:	TRITON Studienergebnisse auf Basis der Investigator Reported Events (IRE).....	25
Tabelle 12:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – 30 Tage).....	26
Tabelle 13:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – 360 Tage).....	26
Tabelle 14:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – Studienende).....	27
Tabelle 15:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 30 Tage).....	32
Tabelle 16:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 360 Tage).....	33
Tabelle 17:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – Studienende).....	33

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AKS-PCI	Akutes Koronarsyndrom mit perkutaner Koronarintervention
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
BMS	Bare Metal Stent (unbeschichteter Metallstent)
(Non)-CABG	(Non-)Coronary Artery Bypass Graft [(nicht)-koronare Bypassoperation]
CEC	Clinical Endpoint Committee
CK-MB	Creatin-Kinase Myokardtyp
DES	Drug eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent)
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association For Cardio-Thoracic Surgery
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IA	Instabile Angina
IRE	Investigator Reported Events
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JUMBO	Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (Name der Studie)
KI	Konfidenzintervall
MI	Myokardinfarkt
n	Anzahl der Probanden, die den spezifischen Endpunkt erreichten
N	Anzahl der randomisierten Probanden
NE	nicht ausgewertet aufgrund unzureichender Daten
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt)
PCI	Perkutane Koronarintervention
P-Wert	Signifikanzwert
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RRR	Relative Risikoreduktion
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (Studiengruppe)
TRITON	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (Name der Studie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)

A. Einleitung

Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel vom 10.02.2009 die Erstellung eines Therapiehinweises zu Prasugrel beauftragt hatte, erteilte er zusätzlich am 25.08.2009 dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Auftrag der Nutzenbewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom [A09-02]. Der Auftrag wurde zusätzlich dahingehend konkretisiert, dass die Nutzenbewertung mindestens im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel (+ Acetylsalicylsäure) sowie zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure (als Monotherapie) erfolgen soll. Der Therapiehinweis trat mittlerweile, am 10.09.2010, als Teil der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV in Kraft.

Zu dem vorläufigen Berichtsplan, der am 15.03.2010 veröffentlicht wurde, hat die Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH fristgerecht Stellung genommen. In dieser Stellungnahme hat sie ausführlich dargelegt, dass wichtige Aspekte im Hinblick auf die patientenrelevante Nutzenbewertung unberücksichtigt bleiben. Im speziellen sind dies die Nicht-Abbildung von wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten sowie die Nicht-Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in Bezug auf die duale Thrombozytenaggregationshemmung (Vergleich mit Acetylsalicylsäure als Monotherapie). Diese Punkte wurden in der finalen Version des Berichtsplans nicht reflektiert.

Der Vorbericht „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ wurde am 24.03.2011 auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Dazu nimmt die Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH nachfolgend Stellung. Diese Stellungnahme bezieht sich auch auf Punkte, die bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan erörtert wurden.

Die Begrifflichkeiten Zulassungspopulation, Zielpopulation und indikationsrelevante Zielpopulation werden im nachfolgenden Text synonym verwendet.

Im Verlauf des Dokuments werden innerhalb der Tabellen die Zusatzauswertung 1 und 2 benannt. Die Zusatzauswertung 1 bezieht sich dabei auf die im September 2010 an IQWiG übermittelten zusätzlichen Datenanforderungen, die im Juni 2010 durch das IQWiG angefordert wurden. Diese liegen dem IQWiG bereits vor und befinden sich deshalb nicht innerhalb der Stellungnahme.

Die hier referenzierten Tabellen der Zusatzauswertung 2 befinden im Anhang.

B. Grundsätzlicher Teil

B.1 Verwendete Studien zur Nutzenbewertung

Im Vorbericht zu „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ bezieht sich das IQWiG auf einen Studienpool von zwei Studien, TRITON-TIMI 38 und JUMBO-TIMI 26.

Die TRITON-TIMI war eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy, multizentrische internationale Phase III Studie, in der 6813 Patienten mit Prasugrel und 6795 Patienten mit Clopidogrel über einen Zeitraum von 6 bis 15 Monaten behandelt wurden. Als

Prasugrel Aufsättigungsdosis („loading-Dosis“) wurde 60 mg verabreicht und dann 10 mg als tägliche Erhaltungsdosis. Als Begleitmedikament wurden in beiden Armen ASS verabreicht. Die JUMBO-TIMI-26 Studie war eine randomisiert-kontrollierte, Phase II-Dosisfindungsstudie mit vier Armen, die drei verschiedene Prasugrel Dosierungen mit Clopidogrel nach 30 Tagen verglichen. In dem für die Nutzenbewertung verwendeten Prasugrel Arm wurden 200 Patienten mit 10 mg Prasugrel plus ASS, im Vergleichsarm 254 Patienten mit 75 mg Clopidogrel pro Tag plus ASS über rund einen Monat behandelt.

Für beide Studien lagen dem IQWiG die entsprechenden Studienberichte vor.

B.1.1 Bedeutung der TRITON Studie in der europäischen Zulassung

EFIENT wurde im zentralen Zulassungsverfahren der Europäischen Union zugelassen. Grundlage der Entscheidung war eine positive Risiko-Nutzen-Bewertung in den beanspruchten Indikationen. Der wissenschaftliche Ausschuss der EMA hat eingehend nicht nur die Wirksamkeit, sondern gemäß den gesetzlichen Vorgaben der Richtlinie 2001/83/EG auch den Nutzen von EFIENT bewertet. Grundlage der Nutzenbewertung war maßgeblich TRITON als pivotale Studie. Der wissenschaftliche Ausschuss hat - entsprechend der wissenschaftlichen Beratung - nur eine Studie für ausreichend gehalten. Er hat dies vor allem mit dem hohen wissenschaftlichen Wert dieser Studie begründet.

B.1.2 Wissenschaftliche Beratung und Würdigung der Studie im Europäischen Bewertungsbericht EPAR

Dem Protokoll des Scientific Advices zu EFIENT (Entwicklungscode: CS-747) durch die EMA kann man entnehmen, dass in der wissenschaftlichen Beratung seitens der Behörde im Vorfeld geklärt wurde, ob eine pivotale Studie ausreicht, und unter welchen Bedingungen, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu belegen.

Der öffentliche Bewertungsbericht (EPAR) des wissenschaftlichen Ausschusses der EMA befasst sich eingehend mit dem Wert dieser Studie. Er kommt zu dem Ergebnis, dass aus wissenschaftlich-fachlicher Sicht alle relevanten Leitlinien berücksichtigt und ein hinreichender evidenzbasierter Nachweis des Nutzens erbracht wurde. Wir zitieren die relevanten Passagen aus dem Assessment Report der EMA:

“Primary Objective: To demonstrate superiority of prasugrel co-administered with aspirin relative to clopidogrel coadministered with aspirin, as measured by a reduction in the composite endpoint of CV death, on fatal MI, or nonfatal stroke at a median follow up of at least 12 months.”

“Overall Conclusions: Superior efficacy for 60-/10-mg LD/MD prasugrel vs 300-/75-mg LD/MD clopidogrel regimens with higher risk of bleeding.”

“The pivotal phase 3 Study (H7T-MC-TAAL, further referred to as TAAL) was a global, multi-centre, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study. [...] Study TAAL was evaluated based on several relevant guidelines:

- The CONSORT statement (The Lancet 2001;357:1191-94),
- Points to consider on the clinical investigation of new medicinal products for the treatment of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction, CPMP/EWP/570/98,
- Points to consider on application on one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99),
- Points to consider on the clinical development of fibrinolytic medicinal products in the treatment of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI), CPMP/EWP/967/01.

In addition, scientific advice given by the CHMP in 2004 was considered when planning this pivotal study."

"[...] Study TAAL demonstrated that treatment with prasugrel, as compared with clopidogrel at the standard, approved dose, resulted in a statistically significant reduction in the rate of the primary efficacy endpoint (the composite of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke at a median of 14.5 months follow-up). In addition, there was a statistically significant reduction in all pre-specified secondary efficacy endpoints."¹

B.1.3 Bindungswirkung der Zulassung

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, die auch durch das Bundesverfassungsgericht bestätigt wird, entfaltet die Arzneimittelzulassung Bindungswirkung, soweit eine Entscheidung getroffen wird. Das Bundesverfassungsgericht führt in seinem Beschluss vom 05.03.1997 (1 BvR 107/95) aus:

„Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung verfügen die Krankenkassen über ein eindeutiges und zugängliches Kriterium bei der Entscheidung über die Verordnungsfähigkeit von pharmazeutischen Produkten. Dieses Kriterium ist auch zuverlässig, denn die Zulassungsentscheidung nach §§ 21 ff. AMG ergeht auf der Grundlage aufwändiger Zulassungsunterlagen ... mit sachangemessener behördlicher Kompetenz“ (vgl. auch Di Fabio, Risikoentscheidung im Rechtsstaat, 1994, S. 169 ff.)

Gemäß diesen Vorgaben haben die Urteile des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 (B 1 KR 37/00 R) und vom 06.05.2009 (B 6 KR 3/08) die Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung ausdrücklich bestätigt.

Diese Bindungswirkung reicht so weit, wie der wissenschaftliche Ausschuss eine Bewertung vorgenommen hat. Nicht allein die Angaben zur Wirksamkeit und zum Nutzen im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ belegen dies. Es ist vielmehr auch zu berücksichtigen, welche Studien und Unterlagen der wissenschaftliche Ausschuss seiner Bewertung zugrunde gelegt hat. Diese Bewertung und die Dossiers werden reflektiert in dem öffentlichen europäischen Bewertungsbericht. Die oben aufgeführten Zitate belegen, dass die EMA bestätigt durch die Europäische Kommission in der Zulassung die TRITON Studie als alleinige pivotale Studie, also als evidenzbasierten konfirmatorischen Beweis zum Beleg des Nutzens anerkannt hat. Dieses Ergebnis der Zulassung kann vom IQWiG und G-BA nicht ohne Verstoß gegen die bindende Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts in Frage gestellt werden. Die Bindungswirkung ist im Kern aber nicht rein rechtlicher Natur. Die rechtliche Bewertung stützt

sich vielmehr auf die wissenschaftliche und biometrische Charakterisierung dieser Studie als konfirmatorisch und pivotal zum Beleg des Nutzens.

B.1.4 IQWiG Methode

Im den momentan gültigen „allgemeinen Methoden“ des IQWiG, Version 3.0 vom 27.05.2008, ist zur Festlegung eines „Belegs“ folgendes festgehalten:

„[...] In der Regel wird an die Aussage eines „Belegs“ die Anforderung zu stellen sein, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt. Falls eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist, sollten mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse).

[...] Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen [76].“

Der Literaturhinweis 76 bezieht sich auf eine Publikation der EMA (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. London: EMEA; 2001.). Diese legt fest, unter welchen Umständen eine Einzelstudie als eine pivotale Studie zu Registrierungszwecken verwendet und akzeptiert werden kann. Die TRITON-TIMI Studie erfüllt alle die geforderten Voraussetzungen für eine pivotale Studie und wurde deshalb auch von der FDA und der EMA als solche zur Registrierung von Prasugrel anerkannt. Aufgrund der arzneimittelrechtlichen Bindungswirkung der Zulassung, die – wie oben dargestellt – so weit wirkt, wie der wissenschaftliche Ausschuss der EMA eine Bewertung getroffen hat, ist die TRITON-TIMI Studie auch vom IQWiG für die Feststellung eines wissenschaftlichen Belegs für einen (Zusatz-) Nutzen, resp. Schaden anzuerkennen. Andernfalls verstoßen IQWiG und G-BA gegen die bindende und mehrfach bestätigte Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts zur Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung.

B.1.5 Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder

Klinische und gesundheitsökonomische Daten der TRITON TIMI-38 sind zentraler Bestandteil der Evidenz in den Prasugrel Reimbursement Dossiers in Europa. Der Nutzen von Prasugrel in STEMI und NSTEMI Patienten, der in TRITON TIMI-38 belegt ist, ist auf breiter Basis akzeptiert. Dies zeigt sich in den Erstattungs-Kriterien, die allgemein konsistent mit der Zulassungspopulation und klinisch bedeutsamen Subgruppen sind sowie dem lokalen Erstattungsniveau von Clopidogrel. Die Erstattungskriterien für Prasugrel in allen in Tabelle 1 genannten Ländern umfassen auch die zwölfmonatige Therapiedauer, was konsistent mit der zugelassenen Indikation für Prasugrel ist und den klinischen Guidelines sowohl für STEMI als auch instabile Angina/NSTEMI Patienten, die einen Stent erhalten, entspricht.

Tabelle 1: Übersicht über die Erstattung anderer europäischer Länder

Zulassungspopulation (10 mg und 5 mg)	Zulassungspopulation (10 mg)	STEMI, Diabetes Mellitus und Stentthrombose
Italien	Großbritannien (SMC)	Großbritannien (NICE)
Spanien	Frankreich	Belgien
Österreich	Ungarn	Finnland
Schweiz		Norwegen
Niederlande		Polen
Dänemark		Portugal
Griechenland		Schweden
Island		
Slowenien		
Bulgarien		

Fazit:

Die Festlegung eines allfälligen „wissenschaftlichen Belegs für einen (Zusatz-) Nutzen, resp. Schaden von Prasugrel gegenüber Clopidogrel“ kann aufgrund der TRITON-TIMI Studie allein erfolgen. Die vom IQWiG in seinem Vorbericht im Fazit (Seite xiii) verwendete Formulierung – aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS – ist somit nicht zutreffend. Die als Hinweise bezeichneten Zusatznutzen von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel hinsichtlich der Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und dringlichen Revaskularisationen sind demzufolge als Belege zu bezeichnen.

B.1.6 Dosisfindungsstudie JUMBO-TIMI

Bezüglich der JUMBO-TIMI Studie legt der IQWiG Bericht in dem Teil Kurzfassung / Seite -vi- dar: „[...] es kamen unterschiedliche, zum Teil nicht zulassungskonforme Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen der Prüfpräparate zum Einsatz“.

Der Sinn einer Dosisfindungsstudie ist es, die geeignete Dosierung, vor allem unter Berücksichtigung der Sicherheitsparameter, zu untersuchen. Demnach kann sich in dieser Phase der Entwicklung einer Substanz die Population von der Zulassungspopulation unterscheiden, da die Zulassung ja wesentlich später erfolgt.

Im Berichtsplan des IQWiG vom 21.06.2010 ist unter Kapitel 2 „Ziel der Untersuchung“ festgehalten: „[...] Die Ergebnisse werden getrennt für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung bzw. für Patienten mit einem ST-Streckenhebungsinfarkt bewertet.“

Im Studienbericht der JUMBO-TIMI Studie wurden die relevanten Endpunkte jedoch nicht getrennt nach beiden Indikationen (NSTEMI, STEMI) dargestellt. Es ist uns unklar und nicht nachvollziehbar, woher die vom IQWiG für die Metaanalysen verwendeten NSTEMI-Daten zur JUMBO-TIMI Studie stammen.

In JUMBO-TIMI 26 wurden die Wirksamkeitsendpunkte als sekundäre Endpunkte nach 30 Tagen analysiert. Es zeigte sich eine numerische Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten, Schlaganfällen, wiederholten ischämischen Ereignissen mit erforderlicher Hospitalisierung und Zielgefäßthrombosen für die gesamte Studienpopulation.

Nur etwa 40% der 905 Patienten in der JUMBO-Studie hatten eine instabile Angina/NSTEMI, d. h. die Patienten unterscheiden sich von der Studienpopulation der Phase III Studie TRITON, somit ist die Bewertung von Prasugrel basierend auf einem Studienpool zu hinterfragen.

Fazit:

Die JUMBO-TIMI-Studie kann nicht für die Nutzenbewertung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel eingesetzt werden.

B.2 Endpunktdefinition: nicht-tödliche Myokardinfarkte

Im IQWiG Vorbericht heißt es: „Laut Studienbericht lehnte sich die Definition des nicht-tödlichen Myokardinfarktes an die Definition des American College of Cardiology (ACC) an [45,46]; sie weicht jedoch in einigen Punkten von der Definition des ACC ab. Als periprozedural wird z. B. laut ACC ein Myokardinfarkt bezeichnet, wenn er innerhalb von 24 h nach einer PCI oder koronaren Bypassoperation auftritt. [...] Die Definition des Myokardinfarktes in der TRITON-Studie ähnelt der, die im Jahre 2007 als „Universaldefinition“ des Myokardinfarktes formuliert wurde [47].“

Die in TRITON angewandte Definition des Myokardinfarktes beruht auf der Definition des ACC von 2001², wie der Publikation des Studiendesigns aus dem Jahr 2006 zu entnehmen ist.³ Die vom IQWiG an mehreren Stellen erwähnte „Universaldefinition“ des Myokardinfarktes wurde hingegen erst im Jahre 2007 formuliert. Die Definition eines periprozeduralen MIs in TRITON erforderte entweder, dass die CK-MB über dem dreifachen des oberen Normalen Grenzwertes (ULN) bei zwei getrennten Messungen lag oder dem fünffachen ULN bei einer einzelnen Messung. Diese Definition ist tatsächlich wesentlich strenger als die neuen Universal MI Definitionen aus 2007, die „nur“ eine dreifache Erhöhung zum ULN des Biomarkers erfordern.

Bezüglich kardialer Biomarker ist es wichtig, zwischen CK-MB und Troponin zu differenzieren. Troponin findet in der in TRITON verwendeten Myokardinfarkt-Definition lediglich bei sogenannten „spontanen“ Myokardinfarkten Berücksichtigung. Für die Erfassung eines solchen Myokardinfarkts sind zusätzlich zu einer definierten Troponin- oder CK-MB-Erhöhung noch das Vorhandensein entsprechender klinischer Symptome oder von EKG-Veränderungen erforderlich. Bezüglich periprozeduraler Infarkte berücksichtigt die Definition von ACC/AHA und damit TRITON nur definierte Erhöhungen von CK-MB, während im Gegensatz dazu die Universaldefinition auch Troponin berücksichtigt. Daher sind die Ausführungen des IQWiG zur prognostischen Aussagekraft von Troponinanstiegen nach einer PCI für die Endpunkterfassung in der TRITON-Studie nicht relevant. Leider wird auch in der Gesamtschlussfolgerung im Vorbericht nicht zwischen Troponin und CK-MB differenziert.

An einer früheren Stelle im IQWiG-Vorbericht wird die Bedeutung von Anstiegen der CK-MB diskutiert, und diesbezüglich kommt das IQWiG zu folgender Schlussfolgerung: „Diese Er-

gebnisse könnten darauf hinweisen, dass CK-MB-Anstiege nach einer PCI von größerer prognostischer Bedeutung sind als Troponinerhöhungen. Auch eine ältere Meta-Analyse von Ioannidis et al. erbrachte als Ergebnis, dass CK-MB-Werte oberhalb der Norm nach einer PCI bereits mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind [52].“ Auch der vom IQWiG zitierte Reviewartikel zu Myokardinfarkten aufgrund von PCI differenziert sehr genau zwischen den verschiedenen Biomarkern⁴. So verweisen dessen Autoren ausführlich auf eine große Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2005, in der systematisch die klinische Bedeutung von Erhöhungen kardialer Biomarker nach PCI untersucht wurde.⁵ Der Autor dieser Übersichtsarbeit schlussfolgert, dass peri-prozedurale Myokardschädigungen sehr wohl prognostische Bedeutung haben und zu erhöhter kardialer Mortalität und möglicherweise sogar zu erhöhter Inzidenz des plötzlichen Herztodes führen. Diese prognostische Bedeutung ist für CK-MB besser etabliert als für Troponin. In 18 von 32 Studien, die Patienten mindestens 6 Monate lang nachbeobachteten und CK-MB als kardialen Marker verwendeten, wurde eine hohe Assoziation von CK-MB-Werten mit der Langzeitmortalität gefunden. Auch in der prospektiven Studie von Cavallini et al. konnte gezeigt werden, dass postinterventionell erhöhte CK-MB-Werte mit einer erhöhten 2-Jahres-Mortalität verbunden sind.⁶ Dem gegenüber war dieser Zusammenhang für kardiales Troponin T/I nur bei 3 von 28 Studien erkennbar, und hier bestand eine größere Assoziation zu Re-Infarkten, erneuter klinischer Symptomatik sowie Revaskularisationen.

Neben der in TRITON angewandten Definition von MI wird im Vorbericht auch die Aussagekraft der zentralen Adjudizierung von Ereignissen in Frage gestellt. Zudem werden im Vorbericht die Analysen und Schlussfolgerungen des FDA-Reviewers Marciniak erwähnt. Dem sind die Schlussfolgerungen des „FDA Summary Review“⁷ entgegenzuhalten, in dem es heißt:

- 1) Es gab im Wesentlichen keine Anhaltspunkte für unterschiedliches Berichten oder voreingenommene Bewertung der beiden Behandlungsgruppen (siehe S. 33 FDA Summary Review).
- 2) „Enzym-Lecks“ werden weithin für klinisch bedeutsam gehalten. TAAL (die TRITON-Studie) wurde mit dem Wissen entwickelt, dass viele nicht-tödliche Myokardinfarkte asymptomatisch sein würden und sich nur als „chemische MIs“ oder „Enzym-Lecks“ manifestieren würden. Da diese „Ereignisse“ jedoch für klinisch bedeutsam⁸ gehalten werden, wurde die Studie mit dem Versuch angelegt, sicherzustellen, dass diese Ereignisse erkannt und in die Wirksamkeitsanalysen aufgenommen werden.
- 3) Die Abteilung (für kardiovaskuläre und renale Produkte der FDA) stimmte dem Design des Protokolls vorab zu, um sicherzustellen, dass diese Ereignisse gezählt würden.

Im Assessment-Report der EMA wird die in TRITON angewandte Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte ebenfalls nicht beanstandet.¹ Der Bericht relativiert die Bedeutung der peri-prozeduralen Infarkte, die gerade im IQWiG-Vorbericht prominent diskutiert werden. So heißt es auf S. 38 des EMA-Berichts: „Eine zusätzliche Untersuchung von Subgruppen-Daten ergab, dass der hauptsächliche Vorteil einer Randomisierung auf Therapie mit Prasugrel nicht bei der Reduktion peri-prozeduraler Myokardinfarkte sichtbar wird, zu einem Zeitpunkt also, zu dem Prasugrel voraussichtlich den größten Vorteil gezeigt hätte, sondern in einer Reduktion darauffolgender klinischer Myokardinfarkte besteht.“

Fazit:

Es bleibt festzuhalten, dass in die Definition von Myokardinfarkten, die in der TRITON-Studie angewandt wurde, klinische Symptomatik, EKG-Parameter sowie die CK-MB als Biomarker eingehen, Troponinwerte aber lediglich bei spontanen Myokardinfarkten und dort nur in Verbindung mit klinischer Symptomatik oder EKG-Veränderungen. Daher gibt es für einen Vergleich der in TRITON angewandten Definition von Myokardinfarkten mit der Universaldefinition keine ausreichende Grundlage. Die in die TRITON-Definition aufgenommenen Erhöhungen der CK-MB haben, wie dargelegt (und wie es auch dem Vorbericht des IQWiG zu entnehmen ist), eine hohe Assoziation mit der Mortalität und damit eine hohe prognostische Bedeutung. Zusätzlich zur doppelblinden Durchführung der Studie stellt die unabhängige zentrale Bewertung klinischer Ereignisse ein weiteres bedeutsames Qualitätsmerkmal der TRITON-Studie dar. Hierdurch konnten klinische Endpunkte von unabhängigen Experten systematisch und objektiv bewertet werden. Die in TRITON angewandte Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte wurde von der FDA, der EMA und dem NICE anerkannt.

B.2.1 Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis

Das IQWiG bemängelt in seinem Vorbericht Version 1.0 vom 16.03.2011 auf Seite - vi -, dass Clopidogrel in der TRITON-Studie nicht sachgerecht eingesetzt wurde, d. h. Clopidogrel nur in etwa 25% der Patienten einige Stunden vor der PCI angewendet wurde und somit nicht seine optimale Wirkung entfalten konnte. Das IQWiG schreibt daher von einem unfairen Vergleich.

Die TRITON-Studie war als Zulassungsstudie für die Indikation AKS-PCI angelegt, dementsprechend musste vor Randomisierung sichergestellt sein, dass die Koronaranatomie aller Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI und aller medikamentös vorbehandelten STEMI-Patienten für die Durchführung einer PCI geeignet war (oder ob nicht z. B. doch eine Bypass-Operation durchzuführen war).

Das Studienprotokoll gestattete die Gabe der Aufsättigungsdosis in einem Zeitfenster zwischen der Randomisierung und bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors, wobei die Aufsättigungsdosis so rasch wie möglich gegeben werden sollte. Bei bekannter koronarer Anatomie oder bei STEMI mit geplanter primärer PCI konnte die Studienmedikation bis zu 24 Stunden vor der PCI gegeben werden. Tatsächlich erhielten in der Studie etwa 25% bzw. 26% der Patienten (Angaben für Prasugrel bzw. Clopidogrel) die Aufsättigungsdosis vor der PCI, 74% bzw. 73% während der PCI (d. h. zwischen dem Vorschieben des ersten Drahtes bis maximal 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors) und 1% nach der PCI (später als 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors).

Die TRITON-Studie wurde gemäß den damaligen Empfehlungen des "Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)" sowie der zu diesem Zeitpunkt gültigen AKS-PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) konzipiert und initiiert. Es herrscht nach wie vor eine lebhafte Debatte über die Rolle der Clopidogrel-Vorbehandlung im Rahmen einer geplanten PCI, einschließlich PCIs im Rahmen der Behandlung eines akuten Koronarsyndroms (AKS). Die Evidenzlage zu dieser Fragestellung ist bislang nur Expertenmeinung. Ergebnisse aus einer randomisiert durchgeführte vergleichenden Studie im Bereich von NSTEMI, die die Notwendigkeit der Gabe einer Aufsättigungsdosis untersuchte liegt bislang nicht vor.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) bestätigte in seiner Bewertung („positive opinion“): „Es ist unwahrscheinlich, dass der Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis größere Bedeutung für die in der TRITON-Studie gezeigte Wirksamkeit [von Prasugrel] hatte.“ („It is unlikely that timing of study drug loading dose had major importance to the overall efficacy demonstrated in study TAAL (TRITON)“).

Die Daten, auf deren Basis internationale Leitlinien eine Clopidogrel-Vorbehandlung bei PCI empfehlen, basieren nicht auf randomisierten klinischen Studien, sondern auf post hoc Analysen und Beobachtungsstudien.

Die aktuellen Guidelines des ESC/EACTs präferieren daher die frühe Gabe von 600mg Clopidogrel nur dann, wenn die neuen ADP Rezeptorblocker kontraindiziert bzw. nicht verfügbar sind⁹.

Insbesondere die Landmarkanalysen der TRITON-Studie sind ein Beleg dafür, dass die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel unabhängig vom Zeitpunkt der Clopidogrel Aufsättigungsdosis ist. Der Effekt der Aufsättigungsdosis wird primär in der Analyse 0 – 3 Tage abgebildet.

Sowohl innerhalb der ersten 3 Tage als auch nach 3 Tagen bis Studienende profitieren Patienten mit AKS und PCI von der Therapie mit Prasugrel.

Das IQWiG begründet den angeblich unfairen Vergleich von Prasugrel und Clopidogrel unter anderem mit der Tatsache, dass der Unterschied im Hinblick auf nicht-tödliche Myokardinfarkte bei den 25% bzw. 26% der Patienten, die Prasugrel bis zu 24 Stunden vor der PCI erhalten konnten, nicht statistisch signifikant war ($p=0,388$).

Es wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, sowohl unter Verwendung der Myokardinfarktdefinition „Investigator Reported Events“ als auch der vom IQWiG geforderten. Es wurden sowohl die gesamte „Zielpopulation“ als auch einige Subgruppen dieser Population untersucht. Diese Ergebnisse zeigen eine konsistente Reduktion der Myokardinfarktrate zugunsten von Prasugrel über die verschiedenen MI-Definitionen hinweg, wobei die jeweils numerisch größte Risikoreduktion unter der vom IQWiG geforderten Methodik zu finden war. P-Werte lassen in solchen post-hoc und Subgruppenanalysen allerdings keine stichhaltige Interpretation zu, es zählt vielmehr die Konsistenz des gesehenen Effekts.

Bei Anwendung der vom IQWiG geforderten Methodik in Bezug auf die Definition der Myokardinfarkte ist eine konsistente Reduktion der Myokardinfarkte zugunsten von Prasugrel zu sehen. Die komplette Analyse des Endpunktes nicht-tödlicher Myokardinfarkt zu verschiedenen Zeitpunkten und mit den geforderten Definitionen ist unter den nun folgenden Punkten detailliert dargestellt.

B.2.2 Verabreichung vor Index PCI (prä-PCI): NSTEMI-AKS Zielpopulation

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des be-

richteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 2) unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“.

Tabelle 2: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	53/986 (5,38%)	52/949 (5,48%)	0,981 [0,669, 1,438]; 0,922	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	18/986 (1,83%)	16/949 (1,69%)	1,088 [0,555, 2,134]; 0,8055	Tabelle E5 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	9/986 (0,91%)	11/949 (1,16%)	0,790 [0,327, 1,905]; 0,5982	Tabelle B5 in der Zu- satzauswertung 2

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 3) bei der Definition gemäß CEC als auch der „investigator reported events“ (IRE) für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“. Wendet man die vom IQWiG gewünschte MI-Definition an, zeigt sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 50% zugunsten von Prasugrel.

Tabelle 3: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	73/986 (7,40%)	82/949 (8,64%)	0,857 [0,625, 1,175]; 0,338	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	25/986 (2,54%)	32/949 (3,37%)	0,756 [0,448, 1,276]; 0,2937	Tabelle E6 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	13/986 (1,32%)	26/949 (2,74%)	0,482 [0,248, 0,939]; 0,0282	Tabelle B6 in der Zu- satzauswertung 2

Fazit:

Für die prä-PCI Administration der Aufsättigungsdosis im Zeitraum bis zu 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen Prasugrel + ASS und Clopidogrel + ASS. Hingegen zeigte sich über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen für alle MI-Definitionen (CEC, IRE und gemäß IQWiG) eine klare Risikoreduktion (HR) zugunsten von Prasugrel, mit der größten geschätzten Risikoreduktion (HR=0,48) im Fall der MI-Definition gemäß IQWiG. Für die NSTEMI-AKS Indikation lässt daraus sich schließen, dass der benefizielle Effekt von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS, beide verabreicht in der prä-PCI Phase, sich im Behandlungszeitraum von 30 bis 360 Tagen manifestiert. Dies wiederum verdeutlicht, dass der vom IQWiG erhobene Vorwurf eines „unfairen“ Studiendesigns in keiner Weise zutrifft, da der Vorteil von Prasugrel gegenüber Clopidogrel auch in dieser, für Clopidogrel optimalen („fairen“) Situation (prä-PCI) beobachtet wurde.

B.2.3 Verabreichung während Index PCI (during PCI): NSTE-AKS Zielpopulation

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI hingegen wurde in der indikationsrelevanten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödliche Herzinfarkte“ in der NSTE-AKS Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 4) unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	113/2901 (3,90%)	170/2915 (5,83%)	0,663 [0,523, 0,841]; <0,001	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	21/2901 (0,72%)	45/2915 (1,54%)	0,467 [0,278, 0,784]; 0,0031	Tabelle E5 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	11/2901 (0,38%)	35/2915 (1,20%)	0,315 [0,160, 0,620]; 0,0004	Tabelle B5 in der Zu- satzauswertung 2

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI hingegen wurde in der indikationsrelevanten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkte“ in der NSTE-AKS Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 5) unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“. Die Risikoreduktion war konsistent über alle MI-Definitionen hinweg, am größten wiederum für die Definition gemäß IQWiG.

Tabelle 5: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	167/2901 (5,76%)	246/2915 (8,44%)	0,674 (0,554, 0,820) <0,001	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	50/2901 (1,72%)	85/2915 (2,92%)	0,587 [0,414, 0,833]; 0,0025	Tabelle E6 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	38/2901 (1,31%)	68/2915 (2,33%)	0,558 [0,375, 0,830]; 0,0035	Tabelle B6 in der Zu- satzauswertung 2

Fazit:

Der eindeutige, statistisch signifikante Vorteil von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei einer Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der PCI über den gesamten, behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen ist auf den im Zeitraum bis 30 Tage bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse (unabhängig von der gewählten MI-Definition) zurückzuführen und belegt die Fortführung eines bereits initial sichtbaren Effekts. Die Tatsache, dass dieser benefizielle Effekt von Prasugrel + ASS unab-

hängig von der gewählten MI-Definition beobachtet wurde, demonstriert klar, dass dieser statistisch signifikante Effekt ebenfalls einen klinisch relevanten Effekt darstellt.

B.2.3.1 Verabreichung vor Index PCI (Prä-PCI): STEMI Zielpopulation

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS numerisch aber statistisch nicht signifikante Reduktion statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 6) unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“.

Tabelle 6: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie: TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR (95%-KI); p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	26/396 (6,57%)	28/367 (7,63%)	0,865 [0,507, 1,475]; 0,594	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	2/396 (0,51%)	6/367 (1,63%)	-*	Tabelle E5 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	3/396 (0,76%)	7/367 (1,91%)	0,398 [0,103, 1,538]; 0,1662	Tabelle B5 in der Zusatzauswertung 2

*Berechnung statistisch nicht sinnvoll, da insgesamt weniger als 10 Fälle auftraten.

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS numerisch aber statistisch nicht signifikante Reduktion statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 7) unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“.

Tabelle 7: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie: TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR (95%-KI); p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	30/396 (7,58%)	31/367 (8,45%)	0,900 [0,545, 1,487] 0,680	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	6/396 (1,52%)	8/367 (2,18%)	0,689 [0,239, 1,985]; 0,4872	Tabelle E6 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	5/396 (1,26%)	10/367 (2,72%)	0,461 [0,158, 1,350]; 0,1476	Tabelle B6 in der Zusatzauswertung 2

Fazit:

Die im 30 Tage Zeitraum als auch über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen beobachteten Risikoreduktionen (HR) fallen in der STEMI Indikation alle zugunsten von Prasugrel aus, d. h. unabhängig von der gewählten MI-Definition wurden unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS auch in der prä-PCI-Phase weniger MI-Ereignisse

beobachtet. Zu beachten ist hier die insgesamt geringe Gesamtzahl der Patienten in dieser Subgruppe und die geringe absolute Zahl beobachteter Herzinfarkte.

B.2.3.2 Verabreichung während Index PCI (during PCI): STEMI Zielpopulation

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI Patienten-Gruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 8) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Die geschätzten Risikoreduktionen liegen insgesamt niedriger als für denselben Zeitraum und den Zeitpunkt vor PCI. Wie bei den anderen Analysen ist die Risikoreduktion zugunsten Prasugrel konsistent über alle MI-Definitionen hinweg und liegt zwischen 0,555 für die Definition gemäß CEC und 0,262 für die Definition gemäß IQWiG.

Tabelle 8: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	41/993 (4,13%)	72/980 (7,35%)	0,555 [0,378, 0,815] 0,002	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	6/993 (0,60%)	18/980 (1,84%)	0,372 [0,130, 0,823] 0,0125	Tabelle E5 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	4/993 (0,40%)	15/980 (1,53%)	0,262 [0,087, 0,788]; 0,0103	Tabelle B5 in der Zu- satzauswertung 2

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 9) **für die CEC Definition des „nicht-tödlichen Herzinfarkts“**. Für die beiden anderen MI-Definitionen waren die Ergebnisse konsistent mit einer ähnlichen Risikoreduktion (HR) zugunsten von Prasugrel + ASS.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	56/993 (5,64%)	89/980 (9,08%)	0,611 [0,437, 0,853] 0,003	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	17/993 (1,71%)	29/980 (2,96%)	0,572 [0,315, 1,042] 0,0643	Tabelle E6 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	14/993 (1,41%)	25/980 (2,55%)	0,547 [0,284, 1,052]; 0,0663	Tabelle B6 in der Zu- satzauswertung 2

Fazit:

Dieser Vorteil von Prasugrel + ASS verglichen zu Clopidogrel + ASS in der STEMI Indikation bei einer Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der PCI ist auf den im Zeitraum bis 30 Tage bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse (unabhängig von der gewählten MI-Definition) zurückzuführen und belegt das Weiterbestehen eines bereits initial sichtbaren Effekts über den gesamten behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen. Diese eindeutigen Resultate bestätigen, dass dieser positive Effekt in der STEMI-Indikation, analog zur NSTEMI-AKS Indikation, ebenfalls einen klinisch relevanten Effekt gegenüber Clopidogrel + ASS darstellt.

B.2.4 Endpunktdefinition: Blutungsereignisse

Das IQWiG schreibt: „Patienten, für die primär eine koronare Bypassoperation vorgesehen ist, sind zwar nicht zur Zulassungspopulation zu zählen, bei der primären Entscheidung für eine PCI kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine koronare Bypassoperation im Studienverlauf doch noch durchgeführt werden muss, obwohl die Patienten vorab mit Prasugrel + ASS oder Clopidogrel + ASS behandelt wurden. Insofern müssen Blutungsereignisse, die im Rahmen einer koronaren Bypassoperation auftreten, bei der vergleichenden Schadensbewertung von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS mit berücksichtigt werden, auch wenn bei den Patienten gemäß Zulassung von Prasugrel primär eine PCI intendiert war.“

Die TRITON-Studie war darauf angelegt, Patienten zu untersuchen, die sich einer PCI und keiner koronaren Bypassoperation unterziehen. Wie es im Vorbericht daher richtig heißt, sind diejenigen Patienten, für die primär eine Bypassoperation vorgesehen ist, nicht zur Zulassungspopulation zu zählen. Daher macht eine Gesamtauswertung der Raten „signifikanter“ Blutungen non-CABG und CABG keinen Sinn. Die Daten zu Blutungsereignissen werden, wie im Studiendesign angelegt, separat für non-CABG und CABG berichtet, und eine Betrachtung von Gesamtblutungsraten aufgrund verschiedener Annahmen und Szenarien, wie im Vorbericht geschehen, ist nicht angemessen.

Aus den bisher ausgewerteten Daten geht hervor, dass diejenigen Patienten, die im Verlauf der TRITON-Studie eine Bypass-Operation erhielten, unter der Medikation mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel eine erhöhte Blutungsinzidenz aufwiesen. Die Daten einer aktuellen Publikation zeigen aber, dass die Medikation mit Prasugrel bei diesen Patienten nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden war. Die Gesamtmortalität bei CABG-Patienten, die Prasugrel erhielten, war mit 2,31% signifikant geringer als bei solchen, die Clopidogrel erhielten (8,67%; HR 0,257; 95%-KI 0,085-0,774; Log-rank $p=0,016$).¹⁰

Fazit:

Da im Vorbericht die Zulassungspopulation im Vordergrund der Bewertung steht, ist es nicht nachvollziehbar, dass gerade in die Betrachtung von Blutungsereignissen vom IQWiG auch jene Patienten aufgenommen wurden, die außerhalb der Zulassung behandelt wurden. Eine gepoolte Analyse von non-CABG- und mit CABG verbundenen Blutungsereignissen würde weder das Sicherheitsprofil der TRITON-Studienpopulation noch jenes der Zulassungspopulation korrekt wiedergeben. Patienten, bei denen im Verlauf der TRITON-Studie eine

Bypass-Operation durchgeführt wurde, wiesen nach Randomisierung auf Prasugrel eine signifikant geringere Mortalität auf als die auf Clopidogrel randomisierten Patienten.

B.3 Nicht berücksichtigte patientenrelevante Daten/Komorbidität

Der wichtige Endpunkt „**Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis**“ wurde nicht in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Prasugrel aufgenommen. Dieser Endpunkt beschreibt die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse, die in TRITON-TIMI 38 aufgetreten sind.

Das Studienprotokoll von TRITON entspricht der allgemein anerkannten Methodik kardiovaskulärer Studien, die bei der Analyse für den primären Endpunkt für jeden Patienten nur das jeweils erste Ereignis wertet. 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 Erstereignis¹¹, so zeigt sich, dass Prasugrel bei diesen Patienten weitere Folgeereignisse um die Hälfte reduziert, die Zahl an kardiovaskulären Todesfällen wird um 64% reduziert.

Diese Argumentation war bereits Bestandteil unserer Stellungnahme zum Berichtsplan vom 12.04.2010. Laut Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan vom 21.06.2010 des IQWiG heißt es „[...] Für den Berichtsplan ergeben sich keine Konsequenzen aus dieser Stellungnahmen, da er die eventuelle Bewertung eines Endpunktes Morbidität und Mortalität nach einem überlebten Endpunktereignis nicht ausschließt“. Wir sehen allerdings auch im Vorbericht diesen patientenrelevanten Endpunkt nicht eingeschlossen.

Die **deutliche Reduktion der Rate von Stentthrombosen** (unabhängig davon, ob DES oder BMS verwendet wurden) im Therapiearm Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS in der TRITON-TIMI-38-Studie wird bei der Nutzenbewertung des IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt nicht berücksichtigt. Eine Stentthrombose führt bei 80% der Patienten zu einem Herzinfarkt¹², die Mortalität von (späten) Stentthrombosen beträgt 45%.¹³ Unter dualer Plättchenhemmung beträgt die Mortalitätsrate bei unbeschichteten Stents nur ca. 1%.¹⁴ In Gesamtkollektiv der TRITON-TIMI-38-Studie betrug die Rate an Stentthrombosen 2,4% bei Patienten, die mit der Kombination Clopidogrel + ASS behandelt wurden und 1,1% bei den Patienten, die eine Therapie mit Prasugrel + ASS erhielten. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 52%. Das NICE Institut in Großbritannien würdigt diese Ergebnisse und empfiehlt den Einsatz von Prasugrel bei Patienten, die unter Clopidogrel eine Stentthrombose erlitten haben.¹⁵

Die Gruppe der Patienten mit **Diabetes Mellitus** wurde bei der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Die Daten liegen dem IQWiG vor und wurden auch separat publiziert.¹⁶ Wir haben im Zuge unserer Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan nicht noch einmal explizit auf die Bedeutung des Diabetes Mellitus hingewiesen, da wir davon ausgehen mussten, dass diese wichtige Komorbidität in die Nutzenbewertung von Prasugrel einfließen würde.

Auch das NICE Institut in Großbritannien hat die entsprechenden Daten bewertet und empfiehlt die bevorzugte Gabe von Prasugrel bei diabetischen AKS Patienten mit PCI¹⁶.

Fazit:

Die Nutzenbewertung des IQWiG zu Prasugrel lässt essentielle patientenrelevante Endpunkte (Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis, Reduktion von Stentthrombosen) sowie die wichtige Komorbidität Diabetes Mellitus komplett unberücksichtigt. Der Vorbericht ist also insofern unvollständig.

B.4 Rolle der Leitlinien und HTA

Im Methodenpapier 3.0 des IQWiG wird Folgendes festgestellt: „Medizinische Leitlinien gelten als Schlüsselinstrumente zur Verbesserung und Sicherung der medizinischen Qualität in der Patientenversorgung [118].“ Im Kapitel zu allgemeinen methodischen Aspekten, speziell zu Sekundärliteratur, findet sich immerhin der folgende Satz: „Leitlinien werden als Informationsquelle nicht grundsätzlich ausgeschlossen“¹⁷ So referenziert der Vorbericht aktuelle Leitlinien z.B. mit folgender Therapieempfehlung: „Aktuelle Leitlinien empfehlen weiterhin bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, bei denen primär keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die frühzeitige Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS.“¹⁸

In der ärztlichen Praxis stellen Therapieleitlinien sowie Informationen zur Zulassung eines Arzneimittels wesentliche Grundlagen für die Therapie von Patienten dar. So heißt es z. B. in einer Arbeit, in der 2009 die damals aktuellen STEMI-Therapie-Leitlinien von ACC/AHA und ESC miteinander verglichen wurden: „The guideline committees have taken into account the great deal of new data that have become available since the publication of the prior guidelines, and it is imperative that health care providers who care for these patients become familiar with these updated recommendations. These evidence-based guidelines represent the most comprehensive and authoritative recommendations for the management of STEMI and are a critical tool for providers in their quest to provide optimal therapy for their patients.“¹⁹ Die weltweit führenden kardiologischen Leitlinien wurden mit ACC/AHA auf der einen und der ESC auf der anderen Seite von zwei voneinander unabhängigen wissenschaftlichen Expertengremien erarbeitet.

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Behandlung von Patienten mit STEMI erschienen 2008.²⁰ Da sie erschienen, bevor Prasugrel in Kombination mit ASS 2009 von der EMA zur Therapie von Patienten mit AKS oder STEMI mit primärer oder verzögerter PCI zugelassen wurde, enthalten Sie keine Empfehlungen zu Prasugrel, wohl aber zu Clopidogrel. Clopidogrel wird bei der Therapie des STEMI sowohl bei primärer PCI (loading dose; Klasse I C-Empfehlung) als auch bei fibrinolytischer Therapie empfohlen (loading dose bei einem Alter der Patienten ≤ 75 Jahre; Klasse I B-Empfehlung). Zum Einsatz von Clopidogrel bei STEMI und primärer PCI schreiben die Leitlinien: „Although Clopidogrel is less studied in patients with STEMI treated with primary PCI, there is abundant evidence on its usefulness as an adjunctive antiplatelet therapy on top of aspirin in patients undergoing PCI. It is started with a loading dose of at least 300 mg, but a 600 mg loading dose achieves a more rapid and stronger inhibition of platelet aggregation. This should be followed by a daily dose of 75 mg.“

Empfehlungen für Clopidogrel finden sich sowohl in den ESC-Leitlinien als auch in denen der Gesellschaften ACC und AHA, und zwar bei NSTEMI und bei STEMI. Aktuelle Leitlinien zur Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom enthalten jedoch nicht nur Empfehlun-

gen für Clopidogrel (wie auch im Vorbericht referenziert), sondern auch für Prasugrel. So findet sich in den aktuell überarbeiteten Leitlinien von ACCF und AHA zur Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (I/A/NSTEMI) z. B. eine Klasse I B-Empfehlung für Prasugrel bei Patienten mit diagnostizierter I/A/NSTEMI mit mittlerem bis hohem Risiko, die mittels Koronarintervention (PCI) behandelt werden sollen.²¹ Außerdem findet sich in den Leitlinien zum ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) der beiden Fachgesellschaften z. B. eine Klasse I B-Empfehlung für Prasugrel bei STEMI-Patienten, bei denen eine primäre PCI geplant ist. Weitere Klasse I B-Empfehlungen beziehen sich in dieser Leitlinie auf die Gabe von Prasugrel bei nicht-primärer PCI sowie die Dauer der Prasugrel-Gabe nach Stent-Implantation.²² Auch die ESC-Leitlinien zu myokardialer Revaskularisation von 2010 empfehlen Prasugrel bei NSTEMI-AKS mit einer II a B-Empfehlung und bei STEMI mit einer I B-Empfehlung.⁹

Neben Leitlinien ist auch die Bewertung eines Arzneimittels durch Zulassungsbehörden eine wichtige Richtschnur für ärztliches Handeln. Nach jeweils eingehenden und voneinander unabhängigen wissenschaftlichen Prüfungen ist Prasugrel von der FDA und von der EMA zugelassen worden.^{1,7} Im European Public Assessment Report heißt es: "Auf der Grundlage der Datenbewertung des CHMP bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit hat das CHMP in einer Konsensentscheidung die Risiko-Nutzen-Balance für EFIENT [...] als günstig erachtet und daher die Erteilung der Marktzulassung empfohlen."

Auch unabhängige Institute wie zum Beispiel das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) können eine Orientierung für ärztliches Handeln liefern. Gemäß Entscheidung des NICE vom August 2009²³ wird die Kombination von Prasugrel + ASS zur Vermeidung von atherothrombotischen Ereignissen in Patienten mit akutem Koronarsyndrom empfohlen (erstattet) wenn:

- eine sofortige PCI aufgrund eines Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung angezeigt ist oder
- eine Stent-Thrombose auftrat unter Clopidogrel-Behandlung oder
- der AKS-Patient unter Diabetes Mellitus leidet.

Beim Lesen des IQWiG-Vorberichts fallen deutliche Parallelen zur Argumentationslinie des NICE auf. Im Gegensatz zum IQWiG erkennt das NICE aber Clopidogrel + ASS als Komparator in der Indikation STEMI an. Im Gegenteil wird, wie oben dargestellt, Prasugrel in Kombination mit ASS bei der Durchführung einer PCI nur bei STEMI-Patienten erstattet. Die Argumentation des NICE zugunsten von Prasugrel bei STEMI bezieht sich auf die Tatsache, dass der Einsatz von Clopidogrel sich durch die zeitlich gedrängte Situation nicht optimal darstellt, so dass Prasugrel durch den schnellen Wirkungseintritt hier einen klaren Vorteil aufweist. Hierbei ist anzumerken, dass in der TRITON-Studie STEMI-Patienten, deren Symptomatik ≤ 12 Stunden bestand und die eine primäre PCI erhalten sollten, umgehend, d. h. ohne vorherige diagnostische Angiographie, randomisiert die Prüfmedikation erhielten. In dieser Patientengruppe liegen in TRITON in beiden Behandlungsarmen absolut identische Rahmenbedingungen vor, die den Empfehlungen aktueller Leitlinien entsprechen.^{7,9,20,22} Somit kann insbesondere bei STEMI-Patienten nicht die Rede davon sein, dass, wie das IQWiG behauptet, der Vergleich von Prasugrel mit Clopidogrel „unfair“ sei.

Fazit:

Therapieleitlinien der großen unabhängigen Fachgesellschaften sowie Informationen zur Zulassung eines Arzneimittels stellen in der Praxis wesentliche Grundlagen für die ärztliche Therapieentscheidung dar. Die Anwendung von ASS + Clopidogrel bzw. ASS + Prasugrel zur Therapie des akuten Koronarsyndroms (NSTEMI und STEMI) entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und stellt somit den Therapiestandard dar. Die Zulassungsbehörden FDA und EMA haben nach jeweils eingehender Prüfung unabhängig voneinander Prasugrel zur Therapie des akuten Koronarsyndroms (instabile Angina, NSTEMI und STEMI) zugelassen. Auch das britische NICE erkennt die Daten für Prasugrel an und empfiehlt Prasugrel gerade bei der Therapie des STEMI.

C. Nachweis eines Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation

In der Gesamtpopulation (NSTEMI + STEMI) der indikationsrelevanten Zielpopulation wurde nach dem behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen unter Prasugrel + ASS in Analogie zur NSTEMI-AKS-Patientengruppe eine ca. 30%ige Reduktion in der Häufigkeit der „nicht-tödlichen Herzinfarkte“ beobachtet, i.e. 366 Ereignissen unter Clopidogrel + ASS standen 235 Ereignisse unter Prasugrel + ASS gegenüber. Die Ereignisrate wurde durch Prasugrel + ASS demzufolge um absolute 2,47% gesenkt. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS – über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen – zu einer statistisch signifikant geringeren Anzahl an Stentthrombosen führte.

Hinsichtlich dieser beiden patientenrelevanten Endpunkte zeigte die Auswertung der Gesamtpopulation der TRITON-Studie einen vergleichbaren, statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Prasugrel + ASS. Über den gesamten Verlauf der Studie wurde die Anzahl der „nicht-tödlichen Herzinfarkte“ und Stentthrombosen unter der Kombinationstherapie von Prasugrel + ASS statistisch signifikant reduziert.

Fazit:

Basierend auf den Resultaten der vom IQWiG initiierten Zusatzauswertung zur TRITON-Studie liegt ein Beleg vor für einen Zusatz-Nutzen der Kombinationsbehandlung von Prasugrel mit ASS gegenüber einer Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit und ohne ST-Streckenhebung über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen. Dieser Beleg ergibt sich aus der Reduktion von „nicht-tödlichen Herzinfarkten“ in der indikationsrelevanten Zielpopulation.

D. NSTEMI

D.1 Nicht-tödliche Myokardinfarkte

Im Vorbericht des IQWiG wird die in der TRITON-Studie angewandte Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte kritisch diskutiert. Hierauf wurde in Abschnitt B.2 ausführlich eingegangen. Im Vorbericht heißt es zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten abschließend: „Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz für nicht-tödliche Myokardinfarkte, deren Diagnose

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

Im Rahmen einer vom IQWiG geforderten Zusatzauswertung wurde auf nicht-tödliche Myokardinfarkte die folgende Definition angewendet (Abweichungen von der im Studienbericht genannten Definition sind fett markiert), in die nur solche peri-interventionellen Infarkte eingingen, die mit einer klinischen Symptomatik oder mit EKG-Veränderungen verbunden waren:

- ST = Definition wie im Studienbericht angegeben.
- Spont = spontane MI – CK-MB oder Troponin > ULN, UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Strecken-Abweichung \geq 1 mm in einer oder mehr Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation.
- P = PCI – CK-MB > 3x ULN in mind. 2 Proben nach der PCI oder CK-MB > 5x ULN in einer Probe, falls es sich um die letzte verfügbare Probe handelt und \geq 12 Stunden nach der PCI entnommen wurde **UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Strecken-Abweichung \geq 1 mm in einer oder mehr Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation.**
- C = koronare Bypassoperation (CABG) – CK-MB > 10x ULN in einer Probe nach der CABG UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Strecken-Abweichung \geq 1 mm in einer oder mehr Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation.
- Neu aufgetretene Q-Zacke (Definition wie im Studienbericht angegeben).

Bei Anwendung dieser Definition ergeben sich hinsichtlich des bis Tag 360 aufgetretenen kombinierten primären Endpunktes sowie der bis dahin aufgetretenen nicht-tödlichen Myokardinfarkte in der Zulassungspopulation die folgenden TRITON-Studienergebnisse:

Tabelle 10: TRITON Studienergebnisse auf Basis der MI Definition gemäß IQWiG

Endpunkte	Studienpopulation	Prasugrel			Clopidogrel			Summe			p-Wert	
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall	IA/NSTEMI	3969	110	(2,77)	3969	158	(3,98)	7938	268	(3,38)	0,691 (0,542, 0,881)	0,027
	STEMI	1452	50	(3,44)	1414	69	(4,88)	2866	119	(4,15)	0,698 (0,485, 1,005)	0,0517
	Alle AKS	5421	160	(2,95)	5383	227	(4,22)	10804	387	(3,58)	0,693 (0,566, 0,848)	0,0004
Nicht-tödlicher MI	IA/NSTEMI	3969	52	(1,31)	3969	98	(2,42)	7938	148	(1,86)	0,538 (0,384, 0,754)	0,0003
	STEMI	1452	20	(1,38)	1414	37	(2,62)	2866	57	(1,99)	0,521 (0,303, 0,898)	0,0169
	Alle AKS	5421	72	(1,33)	5383	133	(2,47)	10804	205	(1,90)	0,534 (0,401, 0,711)	<0001

Erklärung: % ist der Prozentsatz der randomisierten Probanden, die den spezifischen Endpunkt erreichten. HR und unter Anwendung des proportionalen Cox-Hazard-Modells berechnetes zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall. Die zweiseitigen p-Werte basieren auf einem Logrank-Test, mit dem die Verteilung des ereignisfreien Überlebens von Prasugrel und Clopidogrel verglichen wurde. Die klinische Präsentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, wurde bei der Analyse aller AKS-Probanden als Stratifikationsfaktor verwendet.

Es zeigte sich also, dass nicht-tödliche Myokardinfarkte bis Tag 360 in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS auch dann signifikant reduziert waren, wenn eine abgeänderte Definition von Myokardinfarkten angewandt wurde.

Ferner wird im Vorbericht des IQWiG angemerkt, dass eine weitere Auswertung von nicht-tödlichen Myokardinfarkten fehlt. Es sollten zusätzlich jene nicht-tödlichen Myokardinfarkte ausgewertet werden, die durch die behandelnden Ärzte innerhalb der Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI nach einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten klinisch diagnostiziert wurden. Die folgende Tabelle enthält die ausstehende Auswertung:

Tabelle 11: TRITON Studienergebnisse auf Basis der Investigator Reported Events (IRE)

Endpunkte	Patientenpopulation	Prasugrel			Clopidogrel			Summe			HR (95% KI)	p-Wert
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall	IA/NSTEMI	3969	120	(3,02)	3969	176	(4,43)	7938	296	(3,73)	0,677 (0,537, 0,854)	0,0009
	STEMI	1452	47	(3,24)	1414	75	(5,30)	2866	122	(4,26)	0,602 (0,418, 0,867)	0,0059
	Alle AKS	5421	167	(3,08)	5383	251	(4,66)	10804	418	(3,87)	0,654 (0,538, 0,796)	<0001
Nicht-tödlicher MI	IA/NSTEMI	3969	77	(1,94)	3969	119	(3,00)	7938	196	(2,47)	0,644 (0,483, 0,857)	0,0024
	STEMI	1452	24	(1,65)	1414	40	(2,83)	2866	64	(2,23)	0,578 (0,348, 0,958)	0,0314
	Alle AKS	5421	101	(1,86)	5383	159	(2,95)	10804	260	(2,41)	0,627 (0,488, 0,804)	0,0002

Erklärung: % ist der Prozentsatz der randomisierten Probanden, die den spezifischen Endpunkt erreichten. HR und unter Anwendung des proportionalen Cox-Hazard-Modells berechnetes zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall. Die zweiseitigen p-Werte basieren auf einem Logrank-Test, mit dem die Verteilung des ereignisfreien Überlebens von Prasugrel und Clopidogrel verglichen wurde. Die klinische Präsentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, wurde bei der Analyse aller AKS-Probanden als Stratifikationsfaktor verwendet.

Aus dieser Auswertung wird deutlich, dass auch die nicht-tödlichen Myokardinfarkte, die bis zum Tag 360 in der Zulassungspopulation durch die behandelnden Ärzte erhoben wurden, in der Prasugrel + ASS-Gruppe im Vergleich zur Clopidogrel + ASS-Gruppe signifikant reduziert wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse von ärztlich diagnostizierten Myokardinfarkten bis zum Tag 360 befinden sich im Einklang mit den Ergebnissen der zentralen Adjudizierung.

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich ein substantieller, statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 12) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den in der gesamten Studienpopulation bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Ausprägung in der NSTEMI-AKS Patientengruppe in der indikationsrelevanten Zielpopulation.

Tabelle 12: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – 30 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Gliopidogrel + ASS n/N (%)	HR (95%-KI); p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	169/3969 (4,26%)	236/3969 (5,95%)	0,711 [0,583-0,866]; <0,001	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	40/3969 (1,01%)	63/3969 (1,59%)	0,633 [0,426, 0,941]; 0,0224	Tabelle C2 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	20/3969 (0,50%)	48/3969 (1,21%)	0,415 [0,247, 0,700]; 0,0007	Tabelle A2 in der Zu- satzauswertung 2

Ebenso wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödliche Herzinfarkte“ in der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 13) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den im Zeitraum bis 30 Tagen bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des bereits initial ausgeprägten Effekts.

Tabelle 13: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – 360 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Gliopidogrel + ASS n/N (%)	HR (95%-KI); p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	245/3969 (6,17%)	342/3969 (8,62%)	0,708 [0,601-0,834]; <0,001	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	77/3969 (1,94%)	119/3969 (3,00%)	0,644 [0,483, 0,857]; 0,0024	Tabelle C3 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	52/3969 (1,31%)	96/3969 (2,42%)	0,538 [0,384, 0,754]; 0,0003	Tabelle A1 in der Zu- satzauswertung 2

Auch am Studienende wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden für „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der NSTEMI-AKS Patientengruppe (Tabelle 14) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf die im Zeitraum bis 360 Tagen bereits beobachtete 30%ige Reduktion in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des nach 30 und 360 Tagen beobachteten Effekts.

Tabelle 14: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTE-AKS, Randomisierung – Studienende

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	251/3969 (6,32%)	354/3969 (8,92%)	0,700 [0,596, 0,823]; <0,001	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	80/3969 (2,02%)	126/3969 (3,17%)	0,632 [0,478, 0,836]; 0,0012	Tabelle C1 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	55/3969 (1,39%)	103/3969 (2,60%)	0,531 [0383, 0,737]; 0,0001	Tabelle A3 in der Zu- satzauswertung 2

Fazit:

In die Definition von Myokardinfarkten, die in der TRITON-Studie angewandt wurde, gingen klinische Symptomatik, EKG-Parameter sowie die CK-MB als Biomarker ein. Im Vorbericht des IQWiG wird die klinische Relevanz der nach dieser Definition erhobenen nicht-tödlichen Myokardinfarkte in Zweifel gezogen, weil in TRITON peri-interventionelle Infarkte auf der Basis definierter CK-MB-Erhöhungen diagnostiziert wurden. Wenn in eine alternative Definition von Myokardinfarkten nur solche peri-interventionellen Infarkte eingehen, bei denen CK-MB-Erhöhungen mit EKG-Veränderungen oder einer klinischen Symptomatik verbunden waren, so ergibt sich hieraus ebenfalls eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte bis zum Tag 360 in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS. Auch jene bis zum Tag 360 in der Zulassungspopulation aufgetretenen nicht-tödlichen Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert wurden (IRE), waren in der Prasugrel + ASS-Gruppe im Vergleich zur Clopidogrel + ASS-Gruppe signifikant reduziert. Da somit alle im Vorbericht genannten Einschränkungen wegfallen, gilt ein patientenrelevanter Zusatznutzen von Prasugrel als belegt. Dieser Beleg ist auch konsistent mit dem vom G-BA am 17.06.2010 beschlossenen Therapiehinweis.

D.2 Neoplasien als schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis

Bezüglich Neoplasien weist Tabelle 26 des Vorberichts¹⁸ in keiner der Analysen in der Zulassungspopulation einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aus. Dem „FDA Summary Review“⁷ ist zu entnehmen, dass die Literatur zu präklinischen in-vitro-Studien sowie die Daten der in-vivo-Studien sehr sorgfältig analysiert wurden. Abschließend vertraten das Team zur Bewertung von Pharmakologie und Toxikologie sowie das Executive Carcinogenicity Advisory Committee die Auffassung, dass keine Evidenz für eine Prasugrel-assoziierte Häufung von malignen Tumoren (weder hepatisch noch extra-hepatisch) vorliegt, und die Ergebnisse wurden als beruhigend eingeschätzt. Bezüglich der klinischen Daten der TRITON-Studie wurden ebenfalls ausgiebige Analysen durchgeführt. Diese ergaben, dass neu entdeckte Tumoren bei den Patienten bei Studienaufnahme wahrscheinlich bereits bestanden hatten und dass die Studiendauer nicht ausreichte, um wirklich neue Tumoren zu entdecken, die also aufgrund von Karzinogenese entstanden wären.

Weiter kommt die FDA zu dem Schluss, dass alle Tumorarten einschließlich nichtmelanotischer Hauttumoren berücksichtigt werden müssten, wenn nicht von Karzinogenität sondern von Tumorstimulation auszugehen wäre. Bei Berücksichtigung aller Tumorarten ist mit einem relativen Risiko von 1,2 kein signifikanter Unterschied von

Prasugrel gegenüber Clopidogrel nachweisbar. Die Daten der derzeit laufenden TRILOGY AKS-Studie (NCT00699998; clinicaltrials.gov) werden zu dieser Frage weitere Informationen liefern.¹ Laut Bericht der EFIENT-Begutachtung der EMA wurden 19 Fälle von Kolonkarzinomen unter der Therapie mit Prasugrel berichtet. Von diesen wurden 10 Fälle im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen nach gastrointestinalen Blutungsereignissen diagnostiziert. Auf der Grundlage dieses Ergebnisses schlussfolgert die Zulassungsbehörde, dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten diagnostiziert wurden, die mit Prasugrel behandelt wurden, weil mit dieser Therapie eine erhöhte Blutungsrate assoziiert ist.⁹

Fazit:

Hinsichtlich Neoplasien besteht in der Zulassungspopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach sorgfältigen umfangreichen Auswertungen durch die Zulassungsbehörden FDA und EMA kann aus den vorliegenden präklinischen und klinischen Daten weder Kanzerogenität noch Tumorstimulation durch Prasugrel geschlussfolgert werden. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten erkannt wurden, die mit Prasugrel behandelt wurden, weil in dieser Gruppe vermehrt diagnostische Maßnahmen aufgrund von gastrointestinalen Blutungsereignissen durchgeführt wurden.

D.3 Fazit NSTEMI

Die TRITON-Studie zeigte hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ in der Zulassungspopulation von Patienten mit NSTEMI-AKS bereits nach 30 Tagen einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Prasugrel mit ASS – entsprechend einer absoluten Senkung der Ereignisrate von 2,39%. Innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS im Hinblick auf nicht-tödliche Myokardinfarkte gefunden. Die Anzahl der nicht-tödlichen Myokardinfarkte reduzierte sich unter Prasugrel + ASS nach 360 Tagen um 97 gegenüber Clopidogrel + ASS, und die Ereignisrate wurde absolut um 2,45% gesenkt. Daraus ergibt sich, dass der Nutzen der Therapie mit Prasugrel + ASS, d.h. Vermeidung „nicht-tödlicher Herzinfarkte“, über den gesamten Zeitraum der zugelassenen Behandlung erhalten blieb und sogar kontinuierlich zunahm. Zusatzauswertungen mit Anwendung einer geänderten Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte, die bei den peri-interventionellen Myokardinfarkten EKG-Veränderungen oder klinische Symptome mit einbeziehen, oder auf der Basis der von den behandelnden Ärzten erhobenen Myokardinfarkte sind im Vergleich zum Gesamtergebnis konsistent.

Auf der Schadensseite wurde bei den Patienten mit NSTEMI-AKS in der Zulassungspopulation für die „schwerwiegenden unerwünschten Blutungen“ nach behandlungsrelevanten 360 Tagen eine statistisch signifikante Erhöhung der Ereignisrate unter Prasugrel + ASS um absolut 1,38% im Vergleich zu Clopidogrel + ASS festgestellt. Hinsichtlich Neoplasien besteht in der Zulassungspopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach sorgfältigen umfangreichen Auswertungen durch die Zulassungsbehörden kommen weder FDA noch EMA zu dem Schluss, dass hierbei ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Prasugrel vorliegt. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten erkannt wurden, die mit Prasugrel behandelt wurden, weil in dieser Grup-

pe vermehrt diagnostische Maßnahmen aufgrund von gastrointestinalen Blutungsereignissen durchgeführt wurden.

Wenn nun die absolute Risikozunahme von 1,43% (bezogen auf „schwerwiegende unerwünschte Blutungen“ über die behandlungsrelevante Zeit von 360 Tagen) der absoluten Risikoabnahme (bezogen auf „nicht-tödliche Herzinfarktereignisse“ über die behandlungsrelevante Zeit von 360 Tagen) von 2,45% gegenüber gestellt wird, zeigt sich in der NSTEMI-AKS-Patientengruppe der Zulassungspopulation neben der numerischen Überlegenheit zugunsten von Prasugrel + ASS in Bezug auf die Anzahl der vermiedenen, patientenrelevanten Herzinfarkte, ein effektiver Nutzen von 1,02%. Dieser effektive Nutzen ist bereits nach 30 Behandlungstagen (1,12%) deutlich sichtbar und bleibt über den gesamten behandlungsrelevanten Zeitraum unverändert erhalten.

E. STEMI

E.1 ASS Monotherapie

Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht auf der Seite - vi - und der Seite 84 zu dem Schluss, dass für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden müsse, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliege. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lägen nicht vor.

Die Ergebnisse für die STEMI-Patientengruppe sind vom IQWiG daher nur im Anhang C auf den Seiten 119 – 141 dargestellt und nicht für den Nutznachweis von Prasugrel berücksichtigt worden.

Im Abschlussbericht des IQWiG vom 28.01.2009 zu „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ (A04-01B) kommt das IQWiG für die STEMI Indikation allerdings zu folgendem Schluss:

„Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS im Rahmen der stationären Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung. Dieser Beleg ergibt sich aus der Reduktion der Re-Myokardinfarktrate. Dazu wird am Schluss dieses Abschnitts folgendes ergänzt: Studien, in denen Patienten primär mit einer PCI behandelt wurden, wurden nicht identifiziert. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen und Schaden bei Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention unterschiedlich sind.“

D. h. also, ein Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und ASS wird vom IQWiG zumindest im Rahmen der stationären Behandlung anerkannt. Wenn nun ein Beleg für den Nutzen von Prasugrel mit ASS gegenüber einer Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit STEMI bei primärer PCI über den zugelassenen Behandlungszeitraum von 360 Tagen in der indikationsrelevanten Zielpopulation vorliegt, muss dieser Beleg auch für einen indirekten Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber ASS Monotherapie gelten. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen (und Schaden) auch bei einem direkten Vergleich (aus ethischen Gründen nicht durchführbar) unterschiedlich wären. Zudem ist unserer Ansicht nach

Aspirin beim NSTEMI und STEMI nur als Teil der Standardtherapie zugelassen. Somit ist die Monotherapie mit Aspirin in diesen Indikationen off-label und der vom GBA geforderte Vergleich nicht angemessen.

Der primären PCI kommt als dominanter Therapieform im deutschen Versorgungskontext eine besondere Bedeutung zu.

Zudem ist hervorzuheben, dass die aktuellen Leitlinien bei STEMI-Patienten eine primäre PCI so früh wie möglich, und spätestens innerhalb der ersten 2 Stunden empfehlen, was der Anwendung von Prasugrel in einer Kombinationstherapie mit ASS durch den schnellen Wirkungseintritt einen klaren Vorteil bringt und eine Diskussion über den Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei STEMI obsolet erscheinen lässt.^{9,24}

Weiterhin sind allgemein anerkannte medizinische Erkenntnisse mit dem Ausschluss der STEMI-Daten nicht berücksichtigt, wir verweisen daher an dieser Stelle auf unsere Stellungnahme zum Berichtsplan und wiederholen die wichtigsten Aspekte:

- Ca. 80% der Koronarinterventionen in Deutschland schließen heute eine Stentimplantation ein
- Die duale antithrombozytäre Therapie ist in den aktuellen Leitlinien verankert.²⁴ In Deutschland erhobene Registerdaten (APTOR) belegen, dass die geltenden Leitlinien auf breiter Basis umgesetzt werden (97% der AKS PCI Patienten erhalten eine duale plättchenhemmende Therapie, d. h. eine Kombination aus ASS und Thienopyridin)

Der geforderte Vergleich von Prasugrel + ASS vs. ASS mono muss konsequent abgelehnt werden und somit sind die TRITON-TIMI-38-Daten für Patienten mit STEMI in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

E.2 Zeitlicher Verlauf der Risikoreduktion bei STEMI Patienten

Das IQWiG stellt unter Punkt 6.4 in seinem Vorbericht auf Seite 96 fest, dass im Unterschied zu den Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI die maximale Risikoreduktion bei Patienten mit STEMI schon nach 30 Tagen praktisch vollständig erreicht sei.

Hierzu ist prinzipiell Folgendes anzumerken: Die TRITON-Studie war auf den Nachweis von Wirksamkeitsunterschieden nach drei Tagen (Akutphase) und zu Studienende (Langzeittherapie) ausgelegt. Weitere Tag-30-Analysen waren nicht präspezifiziert und müssen dementsprechend sehr vorsichtig interpretiert werden.

In TRITON wurde der Vorteil von Prasugrel hinsichtlich des primären Endpunktes über den gesamten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten. In der STEMI-Population trennen sich in der Akutphase zu Beginn der Behandlung die Kurven des primären Endpunkts sehr weit auf (deutliche Überlegenheit von Prasugrel), nach 30 Tagen verlaufen die Kurven im Wesentlichen parallel. Somit bleibt der in der frühen Phase durch Prasugrel erzielte Nutzen, über die weitere Studienphase erhalten. Sowohl für die STEMI- als auch für die NSTEMI/UA-Untergruppe gilt, dass gemäß Studienprotokoll nur die Erstereignisse gezählt wurden, nicht aber Zweit- und weitere Folgeereignisse nach einem nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Detailanalyse von Murphy et al. ergab zusätzlich zu der publizierten signifi-

kanten Reduktion an Erstereignissen eine jeweils signifikante Reduktion der Folgeereignisse und der Gesamtzahl an primären Endpunktereignissen ($p < 0,001$) für alle Vergleiche Prasugrel vs. Clopidogrel.¹¹

Der o. g. Bemerkung des IQWiG ist folgendes hinzuzufügen: auch wenn eine hohe Risikoreduktion mit Prasugrel bereits nach 30 Tagen erreicht ist, gibt es keine medizinisch-wissenschaftliche Daten, die belegen oder auch nur die Annahme stützen, dass nach einer Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel 30 Tage nach PCI (oder zu einem anderen Zeitpunkt) die bis dahin beobachtete Wirksamkeit (Plättchenhemmung) anhält und das niedrigere Level an ischämischen Ereignissen beibehalten werden kann. Im Gegenteil, Daten aus der PRINCIPLE TIMI 44 Studie bei elektiven PCI Patienten zeigen einen deutlichen Anstieg der Thrombozytenreaktivität nach Umstellung von Prasugrel (10mg) auf Clopidogrel, obwohl Clopidogrel in einer erhöhten Dosierung (150mg) verabreicht wurde.

Die Berücksichtigung der Ergebnisse für die Gruppe der Patienten mit STEMI in der TRITON-TIMI 38-Studie ist für den Nutznachweis von Prasugrel erforderlich und hier entsprechend – unter Anwendung der IQWiG Methode (post hoc-Analysen, indikationsrelevante Zielpopulation) – dargestellt.

E.3 Wirksamkeit

E.3.1 Gesamtmortalität

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Prasugrel im Hinblick auf das Zielkriterium „Gesamtmortalität“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen. Nach 360 Tagen und bis zum Studienende wurde ein numerischer Unterschied zugunsten von Prasugrel als konsistenter positiver Trend beobachtet.

E.3.2 Vaskulär bedingte Mortalität

Unter vaskulären Todesfällen werden kardiale Todesfälle (tödlich verlaufende Herzinfarkte, plötzlicher Herztod und andere kardiale Todesfälle, sofern sie nicht dezidiert nicht-vaskulärer Genese sind), zerebrale Todesfälle (tödliche verlaufende ischämische Insulte und zerebrale Blutungen), tödliche Blutungen sowie alle weiteren Todesfälle zusammengefasst, bei denen eine vaskuläre Ursache nicht ausgeschlossen werden kann. Es gab einen Trend zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Prasugrel im Hinblick auf das Zielkriterium „CV Mortalität“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30, 360 Tagen und bei Studienende.

E.3.3 Nicht-tödlicher Herzinfarkt

Für alle untersuchten Zeiträume, 30, 360 Tage und Studienende, wurde unter Prasugrel + ASS in Analogie zur NSTEMI-AKS-Patientengruppe eine statistisch signifikante Reduktion in der Häufigkeit der „nicht-tödlichen Herzinfarkte“ beobachtet. Über den gesamten Verlauf der Studie wurde die Anzahl der nicht-tödlichen Herzinfarkte unter der Kombinationstherapie von

Prasugrel mit ASS um insgesamt 46 reduziert, was einer absoluten Senkung um 2,68% gleichkam.

Auch am Studienende wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden für „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe. Dieser Unterschied ist auf die im Zeitraum bis 360 Tage bereits beobachteten 30%igen Reduktion in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des nach 30 und 360 Tagen beobachteten Effekts.

Wie schon unter Punkt D.1 dargestellt, wurde die statistisch signifikante Reduktion der nicht-tödlichen Myokardinfarkte auch mit der vom IQWiG geforderten Definition für die Patienten mit STEMI in der indikationsrelevanten Zielpopulation beobachtet. Wir weisen an dieser Stelle nochmals darauf hin, dass dieser konsistente Effekt mit der vom IQWiG geforderten Definition sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die NSTEMI und STEMI-Patientengruppen sogar noch stärker ausgeprägt ist, als mit der ursprünglichen MI-Definition laut TRITON-Studienplan. Dies ist konsistent mit dem vom G-BA beschlossenen Therapiehinweis,

E.3.3.1 Nicht-tödlicher Herzinfarkt STEMI Zielpopulation

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 15) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den in der gesamten Studienpopulation bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen.

Tabelle 15: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 30 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95% KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	69/1452 (4,75%)	101/1414 (7,14%)	0,660 [0,486-0,896]; 0,007	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	9/1452 (0,62%)	25/1414 (1,77%)	0,348 [0,163, 0,747]; 0,0045	Tabelle C2 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	8/1452 (0,55%)	22/1414 (1,56%)	0,353 [0,157, 0,792]; 0,0083	Tabelle A2 in der Zu- satzauswertung 2

Ebenso wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 16) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den im Zeitraum bis 30 Tagen bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des bereits initial ausgeprägten Effekts.

Tabelle 16: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 360 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	90/1452 (6,20%)	124/1414 (8,77%)	0,698 [0,532-0,916]; 0,009	Tabelle 4.6 in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	24/1452 (1,65%)	40/1414 (2,83%)	0,578 [0,348, 0,958]; 0,0314	Tabelle C3 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	20/1452 (1,38%)	37/1414 (2,62%)	0,521 [0,303, 0,898]; 0,0169	Tabelle A1 in der Zusatzauswertung 2

Auch am Studienende wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden für „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe (Tabelle 17) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den im Zeitraum bis 360 Tage bereits beobachteten ca. 30%igen Reduktion in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des nach 30 und 360 Tagen beobachteten Effekts.

Tabelle 17: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – Studienende)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	94/1452 (6,47%)	126/1414 (8,91%)	0,717 [0,549, 0,937]; 0,014	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	26/1452 (1,79%)	43/1414 (3,04%)	0,581 [0,357, 0,946]; 0,0271	Tabelle C1 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	22/1452 (1,52%)	39/1414 (2,76%)	0,544 [0,322, 0,917]; 0,0202	Tabelle A3 in der Zusatzauswertung 2

E.3.4 „Urgent target vessel revascularization“ (UTVR)

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „urgent target vessel revascularization“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des Zeitraums von 30 Tagen. Dieser Unterschied ist auf den in der gesamten Studienpopulation bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen. Dieser Effekt setzt sich als substantieller Trend zugunsten von Prasugrel nach 360 Tagen ($p=0,051$) und bei Studienende ($p=0,056$) fort.

E.3.5 Nicht-tödlicher Schlaganfall

Für das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Schlaganfall“ der STEMI-Patientengruppe wurde innerhalb des Zeitraums von 30 Tagen ein positiver Trend bzw. numerischer Unterschied zugunsten von Prasugrel gesehen. Nach 360 Tagen als auch bis zum Studienende hat sich der nach 30 Tagen beobachtete Trend zugunsten von Prasugrel nicht bestätigt.

E.3.6 Rehospitalisierung

Zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „recurrent ischemia requiring hospitalization“ der STEMI-Patientengruppe wurde innerhalb des zusätzlich ausgewerteten Zeitraums von 30 Tagen kein Unterschied in den Behandlungsgruppen gefunden. Nach 360 Tagen betrug die Rehospitalisierungsrate in dem Prasugrel-Arm 1,5% und 2,2% im Clopidogrel Behandlungsarm, bei Studienende betrug diese Raten 1,6% (Prasugrel) vs. 2,6% (Clopidogrel).

E.4 Sicherheit

E.4.1 Lebensbedrohende Blutungen

Im Behandlungskollektiv der STEMI-Patienten wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie gefunden, sowohl im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „life threatening bleeding events“ innerhalb der zusätzlich ausgewerteten Zeiträume von 30, 90, 180 und 270 Tagen, als auch des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen und bis zum Studienende.

E.4.2 Tödliche Blutungen/Intrakranielle Blutungen

Die geringe Anzahl an fatalen und intrakraniellen Blutungen erlaubte keine statistische Auswertung. Es wurde somit auch kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf die nicht prädefinierten Zielkriterien „fatal bleeding events und intracranial bleeding“ innerhalb der zusätzlich ausgewerteten Zeiträume von 30, 90, 180, 270 und 360 Tagen als auch bis zum Studienende.

E.4.3 Schwerwiegende „TIMI major“ und nicht schwerwiegende „TIMI minor“ Blutungen

Es wurde kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf die prädefinierten Zielkriterien „TIMI major bleeding events“ und „TIMI minor bleeding events“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb der zusätzlich ausgewerteten Zeiträume über 30, 90, 180, 270, 360 Tage und bis zum Studienende.

E.4.4 Gesamtrate behandlungsassoziierter UE und Gesamtrate schwerwiegender UE

Es wurde kein Unterschied gefunden für die indikationsrelevante Zielpopulation zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf die Zielkriterien „Gesamtrate behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse“ (TEAE) und Gesamtrate schwerwiegender UE (SAE) der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums „während der ersten 30 Tage“ als auch während des behandlungsrelevanten Zeitraums über 360 Tage und bis zum Studienende.

E.4.5 Blutungen als UE/Blutungen als SUE

In der indikationsrelevanten Zielpopulation wurde kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „serious adverse bleeding events“ der STEMI-Patientengruppe für die ersten 30 Tage. Nach 360 Tagen war der Unterschied bei beiden Zielkriterien zuungunsten von Prasugrel statistisch signifikant unterschiedlich. Bei Studienende zeigte sich dies auch für Blutungen als UE, Blutungen als SUE waren im Prasugrel-Arm bei 4,7% der Patienten verzeichnet worden, für Clopidogrel betrug die Rate 3,4%.

E.4.6 Neoplasien als SUE und Studienabbrüche wegen UEs

Es wurde kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf das nicht prädefinierte Zielkriterium „Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ der STEMI-Patientengruppe und des prädefinierten Zielkriteriums „Studienabbrüche wegen UEs“ innerhalb des berichteten Zeitraums von 360 Tagen als auch bis zum Studienende.

E.4.7 Fazit STEMI

Die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden ergibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel bei Patienten mit STEMI in der indikationsrelevanten Zielpopulation für die gesamte Studiendauer, der bei der Nutzenbewertung von Prasugrel berücksichtigt werden muss. Der Zusatznutzen von Prasugrel in der Patientengruppe mit STEMI ist belegt. Wichtige, klinisch relevante und prädefinierte Endpunkte wie z. B. die Rate an Stent-Thrombosen sind hierbei allerdings aufgrund der Anwendung der IQWiG Methodik noch gar nicht berücksichtigt worden. Dies trifft auch auf den patientenrelevanten Endpunkt „Morbidity und Mortalität nach einem überlebten Endpunktereignis (Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse)“ zu, der weder bei der Gruppe der STEMI Patienten noch bei der Gruppe der Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI Berücksichtigung fand. Die vom IQWiG selbst definierte Vorgehensweise zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen wird hier ignoriert, was sich auch in der fehlenden Berücksichtigung des Diabetes Mellitus als Komorbidität bestätigt.

F. Gesamtfazit

F.1 Instabile Angina Pectoris und NSTEMI

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

Der wissenschaftliche Ausschuss der EMA hat Wirksamkeit und Nutzen von EFIENT bewertet. Grundlage der Nutzenbewertung war dabei maßgeblich TRITON als pivotale Studie. Die TRITON-TIMI-38-Studie erfüllt alle Kriterien einer pivotalen Studie und muss deshalb auch im Sinne der Ausführungen im Methodenpapier 3.0 des IQWiG als alleinige Grundlage für die Feststellung eines (Zusatz-)Nutzens herangezogen werden. IQWiG und G-BA können nicht ohne Verstoß gegen die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts zur Bin-

dungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung den aus wissenschaftlich-fachlicher Sicht anerkannten und belegten (Zusatz-) Nutzen infrage stellen.

Die vom IQWiG verwendete Methodik der Metaanalyse unter Heranziehung von Daten aus einer Dosisfindungsstudie verbietet sich darüber hinaus auch deswegen, weil hier keine Trennung der Endpunkte nach Indikationen (STEMI, NSTEMI) erfolgte.

Die allein für die Bewertung relevante TRITON-Studie zeigt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel hinsichtlich der Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten wie Myokardinfarkten, Schlaganfällen und dringlichen Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Zusatzauswertungen unter Verwendung verschiedener MI-Definitionen erbringen weitere Belege für die klinische Relevanz der Reduktion von Myokardinfarkten für die Zulassungspopulation. Landmarkanalysen zeigen, dass eine überlegene Wirksamkeit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis besteht.

In der Zulassungspopulation ergibt ein numerischer Vergleich des belegten Zusatznutzens mit dem Risiko eines möglichen Schadens aufgrund häufiger auftretender, unerwünschter Blutungen einen positiven effektiven Nutzen, der bereits nach 30 Behandlungstagen auftritt und über den gesamten Behandlungszeitraum anhält. Hinsichtlich Neoplasien besteht in der Zulassungspopulation kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für bestimmte andere Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem geringen Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel in einer niedrigeren Erhaltungsdosis zugelassen (5 mg), für die keine für eine Bewertung relevanten Studiendaten vorliegen.

F.2 STEMI

Der vom IQWiG geforderte direkte Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist abzulehnen. Die duale Plättcheninhibition mit ASS und einem Thienopyridin stellt vor allem nach PCI mit Stentimplantation (in der TRITON-Studie erhielten 94% der Patienten mindestens einen koronaren Stent) auch für Patienten mit STEMI den heutigen leitlinienempfohlenen Therapiestandard dar. Daher ist die TRITON-Studie, in der bei den Patienten mit STEMI Prasugrel + ASS mit Clopidogrel + ASS verglichen wurde, auch bezüglich der STEMI-Patienten für die Nutzenbewertung von Prasugrel heranzuziehen.

Die Bewertung unter Heranziehung von Daten der TRITON-Studie führt auch in der indikationsrelevanten Zielpopulation für Patienten mit STEMI zum Beleg eines Zusatznutzens über die gesamte Behandlungsdauer und zum Beleg eines positiven effektiven Nutzens in der numerischen Gegenüberstellung von belegtem Nutzen und möglichem Schaden. Der positive effektive Nutzen resultiert auf der Nutzenseite aus der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte wie nicht-tödlich verlaufende Herzinfarkte sowie ein Gesamtmortalitätsvorteil von 0,8 % absolut (RRR 51 %) nach 30 Tagen, von 0,7 % (RRR 31 %) nach 360 Tagen und 0,5 % absolutem Unterschied (RRR 16 %) bei Studienende, welcher trotz niedriger Gesamtmortalität (< 3 %) durch Prasugrel erreicht werden konnte.

Schlussfolgerung

Der Zusatznutzen von Prasugrel in der dualen Behandlung mit ASS ist im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit AKS belegt, und zwar sowohl bei Patienten mit instabiler Angina /NSTEMI als auch bei solchen mit STEMI.

Literaturverzeichnis

- ¹ European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. ASSESSMENT REPORT FOR Efient. Doc.Ref.: EMEA/117561/2009
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000984/human_med_000756.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#, (20.04.2011)
- ² Cannon CP. et al., American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). J Am Coll Cardiol 2001;38:2114-2130
- ³ Wiviott SD. et al., Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J 2006;152:627-635
- ⁴ Prasad A, Herrmann J., Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2011;364:453-464
- ⁵ Herrmann J., Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. Eur Heart J 2005;26:2493-2519
- ⁶ Cavallini C. et al., Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. Eur Heart J 2005;26:1494-1498
- ⁷ Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; summary review, part 1-13[online]. 09.01.2009,
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000_SumR.pdf, (20.04.2011)
- ⁸ Roe MT. et. al., Creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2004;25:313-321
- ⁹ Wijns W. et al., Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Eur Heart J. 2010, (20):2501-55
- ¹⁰ Smith PK. et. al., Mortality Benefit with Prasugrel in TRITON – TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting(CABG) Cohort: Risk Adjusted Retrospective Data Analysis. Circulation 2010;122:A10881
- ¹¹ Murphy SA. et. al., Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J. 2008 Oct; 29(20):2473-9
- ¹² Wenaweser P. et. al.: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome, Eur Heart J, 2005; 26: 1180-7

-
- ¹³ Iakovou I., et. al., , Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126-2130
- ¹⁴ Cutlip DE., Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001; 103: 1967-1971
- ¹⁵ NICE Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention, 2009 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf>, (20.04.2011)
- ¹⁶ Wiviott SD., et. al., Greater Clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, *Circulation*, 2008, 118 (16):1626-36
- ¹⁷ IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 3.0 vom 27.05.2008, https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf, (20.04.2011)
- ¹⁸ IQWiG: Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), https://www.iqwig.de/download/A09-02_Vorbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf, 20.04.2011
- ¹⁹ Thomas D., Giugliano RP., Management of ST-segment elevation myocardial infarction: Comparison of the updated guidelines from North America and Europe. *Am Heart J* 2009;158:695-705
- ²⁰ Van de Werf F., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945
- ²¹ Wright RS., et. al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable/Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction(Updating the 2007 Guideline) : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*. 2011
- ²² Kushner FG., et. al., 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205-2241
- ²³ National Institute for Health and Clinical Excellence, TA182 Acute coronary syndrome - prasugrel:guidance, 2010, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf>, (20.04.2011)
- ²⁴ Silber S. et. al., Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), *Kardiologie* 2010, Springer Verlag

Table 4.6. Number and Percentage of Subjects Reaching the Secondary Efficacy Endpoint of Nonfatal MI Through 30 Days, 360 Days, and End of Study, CEC Adjudicated All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c
		N	n	(%) ^a	N	n	(%) ^a	N	n	(%) ^a		
Nonfatal MI At 30 Days	UA/NSTEMI	3969	169	(4.26)	3969	236	(5.95)	7938	405	(5.10)	0.711(0.583, 0.866)	<0.001
	STEMI	1452	69	(4.75)	1414	101	(7.14)	2866	170	(5.93)	0.660(0.486, 0.896)	0.007
	All ACS	5421	238	(4.39)	5383	337	(6.26)	10804	575	(5.32)	0.695(0.589, 0.821)	<0.001
Nonfatal MI At 360 Days	UA/NSTEMI	3969	245	(6.17)	3969	342	(8.62)	7938	587	(7.39)	0.708(0.601, 0.834)	<0.001
	STEMI	1452	90	(6.20)	1414	124	(8.77)	2866	214	(7.47)	0.698(0.532, 0.916)	0.009
	All ACS	5421	335	(6.18)	5383	466	(8.66)	10804	801	(7.41)	0.705(0.613, 0.811)	<0.001
Nonfatal MI At End of Study	UA/NSTEMI	3969	251	(6.32)	3969	354	(8.92)	7938	605	(7.62)	0.700(0.596,0.823)	<0.001
	STEMI	1452	94	(6.47)	1414	126	(8.91)	2866	220	(7.68)	0.717(0.549,0.937)	0.014
	All ACS	5421	345	(6.36)	5383	480	(8.92)	10804	825	(7.64)	0.705(0.614,0.809)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number remaining in study at 30-days, n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Source: Q8761, Q8680, Q7285 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES]

**Table 5.71. Number and Percentage of Subjects Reaching the Endpoint of Nonfatal MI from Randomization Through 30 Days
CEC Adjudicated - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose
All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke**

Subgroup Variable	Subject Population	Subgroup Value	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c	Interaction p-value ^d
			N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)			
Timing of Loading Dose Relative to Index PCI	UA/NSTEMI	Pre-PCI	986	53	(5.38)	949	52	(5.48)	1935	105	(5.43)	0.981 (0.669, 1.438)	0.922	0.032*
		>=6	92	7	(7.61)	70	8	(11.43)	162	15	(9.26)	0.652 (0.236, 1.797)	0.404	
		< 6	894	46	(5.15)	879	44	(5.01)	1773	90	(5.08)	1.028 (0.680, 1.555)	0.894	
		During PCI	2901	113	(3.90)	2915	170	(5.83)	5816	283	(4.87)	0.663 (0.523, 0.841)	<0.001	
		First Wire in To Last Wire Out	762	34	(4.46)	748	48	(6.42)	1510	82	(5.43)	0.690 (0.445, 1.071)	0.096	
		Last Wire Out To Leaving Cath Lab	1151	49	(4.26)	1151	64	(5.56)	2302	113	(4.91)	0.765 (0.527, 1.109)	0.156	
		Leaving Cath Lab to 1h Later	988	30	(3.04)	1016	58	(5.71)	2004	88	(4.39)	0.525 (0.338, 0.816)	0.004	
		Post-PCI	37	2	(5.41)	34	9	(26.47)	71	11	(15.49)	0.186 (0.040, 0.864)	0.016	

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel within the subgroup. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^d Two-sided interaction p-value tests equality of hazard ratios across specified nonoverlapping subgroups obtained via Cox proportional hazards model with terms treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

* p-value is based on Pre-PCI, During PCI, and Post-PCI.

Source: Q8938 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES]
T_NFMI_TT_LD_OPT30_ALL(.SAS, .TBL), QUINTILES (US) 19-AUG-2010 11:06

1

**Table 5.71. Number and Percentage of Subjects Reaching the Endpoint of Nonfatal MI from Randomization Through 30 Days
CEC Adjudicated - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose
All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke (continued)**

Subgroup Variable	Subject Population	Subgroup Value	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c	Interaction p-value ^d
			N	n	(%) ^a	N	n	(%) ^a	N	n	(%) ^a			
STEMI	Pre-PCI		396	26	(6.57)	367	28	(7.63)	763	54	(7.08)	0.865 (0.507, 1.475)	0.594	NE
	>=6		12	1	(8.33)	5	2	(40.00)	17	3	(17.65)	(,)	NE	
	< 6		384	25	(6.51)	362	26	(7.18)	746	51	(6.84)	0.913 (0.527, 1.580)	0.744	
	During PCI		993	41	(4.13)	980	72	(7.35)	1973	113	(5.73)	0.555 (0.378, 0.815)	0.002	
	First Wire in To Last Wire Out		204	11	(5.39)	188	14	(7.45)	392	25	(6.38)	0.717 (0.326, 1.580)	0.408	
	Last Wire Out To Leaving Cath Lab		379	14	(3.69)	363	35	(9.64)	742	49	(6.60)	0.375 (0.202, 0.698)	0.001	
	Leaving Cath Lab to 1h Later		410	16	(3.90)	429	23	(5.36)	839	39	(4.65)	0.723 (0.382, 1.369)	0.316	
	Post-PCI		12	1	(8.33)	14	0		26	1	(3.85)	(,)	NE	

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel within the subgroup. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^d Two-sided interaction p-value tests equality of hazard ratios across specified nonoverlapping subgroups obtained via Cox proportional hazards model with terms treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^e p-value is based on Pre-PCI, During PCI, and Post-PCI.

Source: Q8938 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\T_NFMI_TT_LD_OPT30_ALL(.SAS,TBL), QUINTILES (US) 19-AUG-2010 11:06

2

**Table 5.71. Number and Percentage of Subjects Reaching the Endpoint of Nonfatal MI from Randomization Through 30 Days
CEC Adjudicated - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose
All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke (continued)**

Subgroup Variable	Subject Population	Subgroup Value	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c	Interaction p-value ^d
			N	n	(%) ^a	N	n	(%) ^a	N	n	(%) ^a			
All ACS	Pre-PCI		1382	79	(5.72)	1316	80	(6.08)	2698	159	(5.89)	0.940 (0.689, 1.283)	0.697	0.047 ^e
		>=6	104	8	(7.69)	75	10	(13.33)	179	18	(10.06)	0.519 (0.202, 1.331)	0.165	
		< 6	1278	71	(5.56)	1241	70	(5.64)	2519	141	(5.60)	0.985 (0.708, 1.370)	0.928	
	During PCI	First Wire	3894	154	(3.95)	3895	242	(6.21)	7789	396	(5.08)	0.631 (0.515, 0.772)	<0.001	
		in To Last Wire Out	966	45	(4.66)	936	62	(6.62)	1902	107	(5.63)	0.697 (0.474, 1.022)	0.063	
		Last Wire Out To Leaving Cath Lab	1530	63	(4.12)	1514	99	(6.54)	3044	162	(5.32)	0.624 (0.455, 0.855)	0.003	
		Leaving Cath Lab to 1h Later	1398	46	(3.29)	1445	81	(5.61)	2843	127	(4.47)	0.581 (0.405, 0.834)	0.003	
		Post-PCI	49	3	(6.12)	48	9	(18.75)	97	12	(12.37)	0.287 (0.078, 1.062)	0.046	

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel within the subgroup. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^d Two-sided interaction p-value tests equality of hazard ratios across specified nonoverlapping subgroups obtained via Cox proportional hazards model with terms treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^e p-value is based on Pre-PCI, During PCI, and Post-PCI.

Source: Q8938 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\T_NFMI_TT_LD_OPT30_ALL(.SAS,.TBL), QUINTILES (US) 19-AUG-2010 11:06

3

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_A1****Number and Percentage of Subjects Reaching Secondary and Other Efficacy Endpoints Through 360 Days****German MI definition - All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	110	(2.77)	3969	158	(3.98)	7938	268	(3.38)	0.691 (0.542, 0.881)	0.0027
	STEMI	1452	50	(3.44)	1414	69	(4.88)	2866	119	(4.15)	0.698 (0.485, 1.005)	0.0517
	All ACS	5421	160	(2.95)	5383	227	(4.22)	10804	387	(3.58)	0.693 (0.566, 0.848)	0.0004
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	52	(1.31)	3969	96	(2.42)	7938	148	(1.86)	0.538 (0.384, 0.754)	0.0003
	STEMI	1452	20	(1.38)	1414	37	(2.62)	2866	57	(1.99)	0.521 (0.303, 0.898)	0.0169
	All ACS	5421	72	(1.33)	5383	133	(2.47)	10804	205	(1.90)	0.534 (0.401, 0.711)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised, n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_A2****Number and Percentage of Subjects Reaching Secondary and Other Efficacy Endpoints Through 30 Days****German MI definition - All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	40	(1.01)	3969	65	(1.64)	7938	105	(1.32)	0.613 (0.413, 0.908)	0.0138
	STEMI	1452	23	(1.58)	1414	49	(3.47)	2866	72	(2.51)	0.454 (0.277, 0.745)	0.0013
	All ACS	5421	63	(1.16)	5383	114	(2.12)	10804	177	(1.64)	0.544 (0.400, 0.740)	<.0001
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	20	(0.50)	3969	48	(1.21)	7938	68	(0.86)	0.415 (0.247, 0.700)	0.0007
	STEMI	1452	8	(0.55)	1414	22	(1.56)	2866	30	(1.05)	0.353 (0.157, 0.792)	0.0083
	All ACS	5421	28	(0.52)	5383	70	(1.30)	10804	98	(0.91)	0.395 (0.255, 0.613)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_A3****Number and Percentage of Subjects Reaching Secondary and Other Efficacy Endpoints****German MI definition - All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	121	(3.05)	3969	168	(4.23)	7938	289	(3.64)	0.715 (0.566, 0.904)	0.0047
	STEMI	1452	55	(3.79)	1414	72	(5.09)	2866	127	(4.43)	0.736 (0.518, 1.045)	0.0851
	All ACS	5421	176	(3.25)	5383	240	(4.46)	10804	416	(3.85)	0.721 (0.594, 0.876)	0.0010
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	55	(1.39)	3969	103	(2.60)	7938	158	(1.99)	0.531 (0.383, 0.737)	0.0001
	STEMI	1452	22	(1.52)	1414	39	(2.76)	2866	61	(2.13)	0.544 (0.322, 0.917)	0.0202
	All ACS	5421	77	(1.42)	5383	142	(2.64)	10804	219	(2.03)	0.535 (0.405, 0.706)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,

n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.

HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.

Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011**Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output****Output: Date output generated: 15APR11 18:34****Output: iqwig_04_2011.rtf**

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_B5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days**

German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	9	(0.91)	949	11	(1.16)	1935	20	(1.03)	0.790 (0.327, 1.905)	0.5982
>= 6	UA/NSTEMI	92	1	(1.09)	70	3	(4.29)	162	4	(2.47)		
< 6	UA/NSTEMI	894	8	(0.89)	879	8	(0.91)	1773	16	(0.90)	0.987 (0.370, 2.629)	0.9789
During PCI	UA/NSTEMI	2901	11	(0.38)	2915	35	(1.20)	5816	46	(0.79)	0.315 (0.160, 0.620)	0.0004
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	3	(0.39)	748	9	(1.20)	1510	12	(0.79)	0.325 (0.088, 1.200)	0.0757
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	4	(0.35)	1151	12	(1.04)	2302	16	(0.70)	0.333 (0.107, 1.033)	0.0453
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	4	(0.40)	1016	14	(1.38)	2004	18	(0.90)	0.293 (0.096, 0.889)	0.0211
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	0	(0.00)	34	1	(2.94)	71	1	(1.41)		
Pre-PCI	STEMI	396	3	(0.76)	367	7	(1.91)	763	10	(1.31)	0.398 (0.103, 1.538)	0.1662
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	3	(0.78)	362	7	(1.93)	746	10	(1.34)	0.405 (0.105, 1.567)	0.1755
During PCI	STEMI	993	4	(0.40)	980	15	(1.53)	1973	19	(0.96)	0.262 (0.087, 0.788)	0.0103
First wire in to last wire out	STEMI	204	1	(0.49)	188	1	(0.53)	392	2	(0.51)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	1	(0.26)	363	10	(2.75)	742	11	(1.48)	0.095 (0.012, 0.741)	0.0051
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	2	(0.49)	429	4	(0.93)	839	6	(0.72)		
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	12	(0.87)	1316	18	(1.37)	2698	30	(1.11)	0.635 (0.306, 1.318)	0.2189
>= 6	All ACS	104	1	(0.96)	75	3	(4.00)	179	4	(2.23)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_B5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days**

German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	11	(0.86)	1241	15	(1.21)	2519	26	(1.03)	0.712 (0.327, 1.550)	0.3894
During PCI	All ACS	3894	15	(0.39)	3895	50	(1.28)	7789	65	(0.83)	0.299 (0.168, 0.532)	<.0001
First wire in to last wire out	All ACS	966	4	(0.41)	936	10	(1.07)	1902	14	(0.74)	0.387 (0.121, 1.234)	0.0957
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	5	(0.33)	1514	22	(1.45)	3044	27	(0.89)	0.222 (0.084, 0.587)	0.0009
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	6	(0.43)	1445	18	(1.25)	2843	24	(0.84)	0.343 (0.136, 0.863)	0.0172
Post-PCI	All ACS	49	0	(0.00)	48	1	(2.08)	97	1	(1.03)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data. % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint. HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model. Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_B6****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days**

German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	13	(1.32)	949	26	(2.74)	1935	39	(2.02)	0.482 (0.248, 0.939)	0.0282
>= 6	UA/NSTEMI	92	3	(3.26)	70	4	(5.71)	162	7	(4.32)		
< 6	UA/NSTEMI	894	10	(1.12)	879	22	(2.50)	1773	32	(1.80)	0.449 (0.212, 0.947)	0.0308
During PCI	UA/NSTEMI	2901	38	(1.31)	2915	68	(2.33)	5816	106	(1.82)	0.558 (0.375, 0.830)	0.0035
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	9	(1.18)	748	16	(2.14)	1510	25	(1.66)	0.547 (0.242, 1.237)	0.1411
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	17	(1.48)	1151	27	(2.35)	2302	44	(1.91)	0.626 (0.341, 1.149)	0.1273
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	12	(1.21)	1016	25	(2.46)	2004	37	(1.85)	0.492 (0.247, 0.980)	0.0394
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	1	(2.70)	34	1	(2.94)	71	2	(2.82)		
Pre-PCI	STEMI	396	5	(1.26)	367	10	(2.72)	763	15	(1.97)	0.461 (0.158, 1.350)	0.1476
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	5	(1.30)	362	10	(2.76)	746	15	(2.01)	0.470 (0.161, 1.376)	0.1585
During PCI	STEMI	993	14	(1.41)	980	25	(2.55)	1973	39	(1.98)	0.547 (0.284, 1.052)	0.0663
First wire in to last wire out	STEMI	204	3	(1.47)	188	2	(1.06)	392	5	(1.28)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	4	(1.06)	363	12	(3.31)	742	16	(2.16)	0.314 (0.101, 0.972)	0.0338
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	7	(1.71)	429	11	(2.56)	839	18	(2.15)	0.662 (0.257, 1.709)	0.3909
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	18	(1.30)	1316	36	(2.74)	2698	54	(2.00)	0.476 (0.271, 0.839)	0.0086
>= 6	All ACS	104	3	(2.88)	75	4	(5.33)	179	7	(3.91)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_B6****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days**

German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			TOST			HR (95% CI)	P-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	15	(1.17)	1241	32	(2.58)	2519	47	(1.87)	0.456 (0.247, 0.841)	0.0099
During PCI	All ACS	3894	52	(1.34)	3895	93	(2.39)	7789	145	(1.86)	0.555 (0.395, 0.779)	0.0006
First wire in to last wire out	All ACS	966	12	(1.24)	936	18	(1.92)	1902	30	(1.58)	0.642 (0.309, 1.333)	0.2305
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	21	(1.37)	1514	39	(2.58)	3044	60	(1.97)	0.528 (0.310, 0.897)	0.0163
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	19	(1.36)	1445	36	(2.49)	2843	55	(1.93)	0.544 (0.312, 0.948)	0.0292
Post-PCI	All ACS	49	1	(2.04)	48	1	(2.08)	97	2	(2.06)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data. % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint. HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model. Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_CI**

Number and Percentage of Subjects Reaching Efficacy Endpoints from Randomization Through Study End Investigator Reported Events All randomised subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	130	(3.28)	3969	186	(4.69)	7938	316	(3.98)	0.695 (0.555, 0.869)	0.0013
	STEMI	1452	51	(3.51)	1414	78	(5.52)	2866	129	(4.50)	0.628 (0.441, 0.894)	0.0091
	All ACS	5421	181	(3.34)	5383	264	(4.90)	10804	445	(4.12)	0.675 (0.558, 0.815)	<.0001
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	80	(2.02)	3969	126	(3.17)	7938	206	(2.60)	0.632 (0.478, 0.836)	0.0012
	STEMI	1452	26	(1.79)	1414	43	(3.04)	2866	69	(2.41)	0.581 (0.357, 0.946)	0.0271
	All ACS	5421	106	(1.96)	5383	169	(3.14)	10804	275	(2.55)	0.619 (0.485, 0.789)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_C2**

Number and Percentage of Subjects Reaching Efficacy Endpoints from Randomization Through 30 Days Investigator Reported Events All randomised subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	57	(1.44)	3969	78	(1.97)	7938	135	(1.70)	0.728 (0.517, 1.024)	0.0674
	STEMI	1452	20	(1.38)	1414	51	(3.61)	2866	71	(2.48)	0.379 (0.226, 0.635)	0.0001
	All ACS	5421	77	(1.42)	5383	129	(2.40)	10804	206	(1.91)	0.588 (0.444, 0.780)	0.0002
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	40	(1.01)	3969	63	(1.59)	7938	103	(1.30)	0.633 (0.426, 0.941)	0.0224
	STEMI	1452	9	(0.62)	1414	25	(1.77)	2866	34	(1.19)	0.348 (0.163, 0.747)	0.0045
	All ACS	5421	49	(0.90)	5383	88	(1.63)	10804	137	(1.27)	0.551 (0.389, 0.781)	0.0007

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_C3**

**Number and Percentage of Subjects Reaching Efficacy Endpoints from Randomization Through 360 Days
Investigator Reported Events All randomised subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	120	(3.02)	3969	176	(4.43)	7938	296	(3.73)	0.677 (0.537, 0.854)	0.0009
	STEMI	1452	47	(3.24)	1414	75	(5.30)	2866	122	(4.26)	0.602 (0.418, 0.867)	0.0059
	All ACS	5421	167	(3.08)	5383	251	(4.66)	10804	418	(3.87)	0.654 (0.538, 0.796)	<.0001
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	77	(1.94)	3969	119	(3.00)	7938	196	(2.47)	0.644 (0.483, 0.857)	0.0024
	STEMI	1452	24	(1.65)	1414	40	(2.83)	2866	64	(2.23)	0.578 (0.348, 0.958)	0.0314
	All ACS	5421	101	(1.86)	5383	159	(2.95)	10804	260	(2.41)	0.627 (0.488, 0.804)	0.0002

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	18	(1.83)	949	16	(1.69)	1935	34	(1.76)	1.088 (0.555, 2.134)	0.8055
>= 6	UA/NSTEMI	92	3	(3.26)	70	3	(4.29)	162	6	(3.70)		
< 6	UA/NSTEMI	894	15	(1.68)	879	13	(1.48)	1773	28	(1.58)	1.141 (0.543, 2.398)	0.7274
During PCI	UA/NSTEMI	2901	21	(0.72)	2915	45	(1.54)	5816	66	(1.13)	0.467 (0.278, 0.784)	0.0031
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	5	(0.66)	748	11	(1.47)	1510	16	(1.06)	0.443 (0.154, 1.276)	0.1211
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	10	(0.87)	1151	14	(1.22)	2302	24	(1.04)	0.713 (0.317, 1.606)	0.4120
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	6	(0.61)	1016	20	(1.97)	2004	26	(1.30)	0.306 (0.123, 0.763)	0.0071
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	0	(0.00)	34	1	(2.94)	71	1	(1.41)		
Pre-PCI	STEMI	396	2	(0.51)	367	6	(1.63)	763	8	(1.05)		
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	2	(0.52)	362	6	(1.66)	746	8	(1.07)		
During PCI	STEMI	993	6	(0.60)	980	18	(1.84)	1973	24	(1.22)	0.327 (0.130, 0.823)	0.0125
First wire in to last wire out	STEMI	204	1	(0.49)	188	2	(1.06)	392	3	(0.77)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	3	(0.79)	363	12	(3.31)	742	15	(2.02)	0.237 (0.067, 0.839)	0.0151
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	2	(0.49)	429	4	(0.93)	839	6	(0.72)		
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	20	(1.45)	1316	22	(1.67)	2698	42	(1.56)	0.872 (0.476, 1.598)	0.6573
>= 6	All ACS	104	3	(2.88)	75	3	(4.00)	179	6	(3.35)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	17	(1.33)	1241	19	(1.53)	2519	36	(1.43)	0.876 (0.455, 1.685)	0.6904
During PCI	All ACS	3894	27	(0.69)	3895	63	(1.62)	7789	90	(1.16)	0.426 (0.272, 0.669)	0.0001
First wire in to last wire out	All ACS	966	6	(0.62)	936	13	(1.39)	1902	19	(1.00)	0.446 (0.170, 1.174)	0.0930
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	13	(0.85)	1514	26	(1.72)	3044	39	(1.28)	0.489 (0.251, 0.952)	0.0315
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	8	(0.57)	1445	24	(1.66)	2843	32	(1.13)	0.342 (0.153, 0.760)	0.0058
Post-PCI	All ACS	49	0	(0.00)	48	1	(2.08)	97	1	(1.03)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data. % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
 HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
 Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
 Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E6****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	25	(2.54)	949	32	(3.37)	1935	57	(2.95)	0.756 (0.448, 1.276)	0.2937
>= 6	UA/NSTEMI	92	5	(5.43)	70	4	(5.71)	162	9	(5.56)		
< 6	UA/NSTEMI	894	20	(2.24)	879	28	(3.19)	1773	48	(2.71)	0.707 (0.398, 1.254)	0.2334
During PCI	UA/NSTEMI	2901	50	(1.72)	2915	85	(2.92)	5816	135	(2.32)	0.587 (0.414, 0.833)	0.0025
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	15	(1.97)	748	19	(2.54)	1510	34	(2.25)	0.769 (0.391, 1.514)	0.4461
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	22	(1.91)	1151	34	(2.95)	2302	56	(2.43)	0.644 (0.376, 1.100)	0.1044
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	13	(1.32)	1016	32	(3.15)	2004	45	(2.25)	0.415 (0.218, 0.790)	0.0057
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	1	(2.70)	34	1	(2.94)	71	2	(2.82)		
Pre-PCI	STEMI	396	6	(1.52)	367	8	(2.18)	763	14	(1.83)	0.689 (0.239, 1.985)	0.4872
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	6	(1.56)	362	8	(2.21)	746	14	(1.88)	0.702 (0.244, 2.024)	0.5109
During PCI	STEMI	993	17	(1.71)	980	29	(2.96)	1973	46	(2.33)	0.572 (0.315, 1.042)	0.0643
First wire in to last wire out	STEMI	204	2	(0.98)	188	4	(2.13)	392	6	(1.53)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	8	(2.11)	363	14	(3.86)	742	22	(2.96)	0.537 (0.225, 1.280)	0.1542
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	7	(1.71)	429	11	(2.56)	839	18	(2.15)	0.663 (0.257, 1.711)	0.3926
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	31	(2.24)	1316	40	(3.04)	2698	71	(2.63)	0.742 (0.464, 1.187)	0.2115
>= 6	All ACS	104	5	(4.81)	75	4	(5.33)	179	9	(5.03)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E6****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	26	(2.03)	1241	36	(2.90)	2519	62	(2.46)	0.706 (0.426, 1.169)	0.1735
During PCI	All ACS	3894	67	(1.72)	3895	114	(2.93)	7789	181	(2.32)	0.583 (0.431, 0.789)	0.0004
First wire in to last wire out	All ACS	966	17	(1.76)	936	23	(2.46)	1902	40	(2.10)	0.714 (0.381, 1.336)	0.2892
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	30	(1.96)	1514	48	(3.17)	3044	78	(2.56)	0.612 (0.388, 0.965)	0.0330
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	20	(1.43)	1445	43	(2.98)	2843	63	(2.22)	0.478 (0.281, 0.812)	0.0052
Post-PCI	All ACS	49	1	(2.04)	48	1	(2.08)	97	2	(2.06)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data. % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint. HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model. Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

A 1.2 Lilly Deutschland GmbH

Autoren:

Barwig, Martina

Kurzawa, Monika, Dr.

Nicolay, Claudia, Dr.

Stellungnahme zum Vorbericht [A09-02]



Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH zum Vorbericht A09-02

„Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ vom 16. März 2011

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
A. EINLEITUNG	6
B. GRUNDSÄTZLICHER TEIL	6
B.1 VERWENDETE STUDIEN ZUR NUTZENBEWERTUNG.....	6
B.1.1 BEDEUTUNG DER TRITON STUDIE IN DER EUROPÄISCHEN ZULASSUNG.....	7
B.1.2 WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG UND WÜRDIGUNG DER STUDIE IM EUROPÄISCHEN BEWERTUNGSBERICHT EPAR	7
B.1.3 BINDUNGSWIRKUNG DER ZULASSUNG	8
B.1.4 IQWiG METHODE	9
B.1.5 ERSTATTUNGSENTSCHEIDUNGEN ANDERER EUROPÄISCHER LÄNDER.....	9
B.1.6 DOSISFINDUNGSSTUDIE JUMBO-TIMI.....	10
B.2 ENDPUNKTDEFINITION: NICHT-TÖDLICHE MYOKARDINFARKTE.....	11
B.2.1 ZEITPUNKT DER GABE DER AUFSÄTTIGUNGSDOSIS	13
B.2.2 VERABREICHUNG VOR INDEX PCI (PRÄ-PCI): NSTE-AKS ZIELPOPULATION.....	14
B.2.3 VERABREICHUNG WÄHREND INDEX PCI (DURING PCI): NSTE-AKS ZIELPOPULATION.....	16
B.2.3.1 VERABREICHUNG VOR INDEX PCI (PRÄ-PCI): STEMI ZIELPOPULATION	17
B.2.3.2 VERABREICHUNG WÄHREND INDEX PCI (DURING PCI): STEMI ZIELPOPULATION	18
B.2.4 ENDPUNKTDEFINITION: BLUTUNGSEREIGNISSE	19
B.3 NICHT BERÜCKSICHTIGTE PATIENTENRELEVANTE DATEN/KOMORBIDITÄT.....	20
B.4 ROLLE DER LEITLINIEN UND HTA.....	21
C. NACHWEIS EINES ZUSATZNUTZENS FÜR DIE GESAMTE ZIELPOPULATION	23

D. NSTEMI	23
D.1 NICHT-TÖDLICHE MYOKARDINFARKTE.....	23
D.2 NEOPLASIEN ALS SCHWERWIEGENDES, UNERWÜNSCHTES EREIGNIS.....	27
D.3 FAZIT NSTEMI	28
E. STEMI 29	
E.1 ASS MONOTHERAPIE	29
E.2 ZEITLICHER VERLAUF DER RISIKOREDUKTION BEI STEMI PATIENTEN	30
E.3 WIRKSAMKEIT	31
E.3.1 GESAMTMORTALITÄT	31
E.3.2 VASKULÄR BEDINGTE MORTALITÄT.....	31
E.3.3 NICHT-TÖDLICHER HERZINFARKT	31
E.3.3.1 NICHT-TÖDLICHER HERZINFARKT STEMI ZIELPOPULATION.....	32
E.3.4 „URGENT TARGET VESSEL REVASCULARIZATION“ (UTVR)	33
E.3.5 NICHT-TÖDLICHER SCHLAGANFALL.....	33
E.3.6 REHOSPITALISIERUNG	34
E.4 SICHERHEIT	34
E.4.1 LEBENSBEDROHENDE BLUTUNGEN.....	34
E.4.2 TÖDLICHE BLUTUNGEN/INTRAKRANIELLE BLUTUNGEN.....	34
E.4.3 SCHWERWIEGENDE „TIMI MAJOR“ UND NICHT SCHWERWIEGENDE „TIMI MINOR“ BLUTUNGEN.....	34
E.4.4 GESAMTRATE BEHANDLUNGSASSOZIIERTER UE UND GESAMTRATE SCHWERWIEGENDER UE	34
E.4.5 BLUTUNGEN ALS UE/BLUTUNGEN ALS SUE.....	35
E.4.6 NEOPLASIEN ALS SUE UND STUDIENABBRÜCHE WEGEN UES.....	35
E.4.7 FAZIT STEMI.....	35
F. GESAMTFAZIT	35
F.1 INSTABILE ANGINA PECTORIS UND NSTEMI	35
F.2 STEMI	36
SCHLUSSFOLGERUNG	37

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder	10
Tabelle 2:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen	15
Tabelle 3:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen	15
Tabelle 4:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen	16
Tabelle 5:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen	16
Tabelle 6:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen	17
Tabelle 7:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen	17
Tabelle 8:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen	18
Tabelle 9:	Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen	18
Tabelle 10:	TRITON Studienergebnisse auf Basis der MI Definition gemäß IQWiG	24
Tabelle 11:	TRITON Studienergebnisse auf Basis der Investigator Reported Events (IRE)	25
Tabelle 12:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI, Randomisierung – 30 Tage)	26
Tabelle 13:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI, Randomisierung – 360 Tage)	26
Tabelle 14:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI, Randomisierung – Studienende)	27
Tabelle 15:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 30 Tage)	32
Tabelle 16:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 360 Tage)	33
Tabelle 17:	Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – Studienende)	33

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AKS-PCI	Akutes Koronarsyndrom mit perkutaner Koronarintervention
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
BMS	Bare Metal Stent (unbeschichteter Metallstent)
(Non)-CABG	(Non-)Coronary Artery Bypass Graft [(nicht)-koronare Bypassoperation]
CEC	Clinical Endpoint Committee
CK-MB	Creatin-Kinase Myokardtyp
DES	Drug eluting stent (medikamentenbeschichteter Stent)
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association For Cardio-Thoracic Surgery
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IA	Instabile Angina
IRE	Investigator Reported Events
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JUMBO	Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (Name der Studie)
KI	Konfidenzintervall
MI	Myokardinfarkt
n	Anzahl der Probanden, die den spezifischen Endpunkt erreichten
N	Anzahl der randomisierten Probanden
NE	nicht ausgewertet aufgrund unzureichender Daten
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt)
PCI	Perkutane Koronarintervention
P-Wert	Signifikanzwert
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RRR	Relative Risikoreduktion
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (Studiengruppe)
TRITON	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (Name der Studie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)

A. Einleitung

Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel vom 10.02.2009 die Erstellung eines Therapiehinweises zu Prasugrel beauftragt hatte, erteilte er zusätzlich am 25.08.2009 dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Auftrag der Nutzenbewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom [A09-02]. Der Auftrag wurde zusätzlich dahingehend konkretisiert, dass die Nutzenbewertung mindestens im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel (+ Acetylsalicylsäure) sowie zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure (als Monotherapie) erfolgen soll. Der Therapiehinweis trat mittlerweile, am 10.09.2010, als Teil der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV in Kraft.

Zu dem vorläufigen Berichtsplan, der am 15.03.2010 veröffentlicht wurde, hat die Firma Lilly Deutschland GmbH fristgerecht Stellung genommen. In dieser Stellungnahme hat sie ausführlich dargelegt, dass wichtige Aspekte im Hinblick auf die patientenrelevante Nutzenbewertung unberücksichtigt bleiben. Im speziellen sind dies die Nicht-Abbildung von wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten sowie die Nicht-Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in Bezug auf die duale Thrombozytenaggregationshemmung (Vergleich mit Acetylsalicylsäure als Monotherapie). Diese Punkte wurden in der finalen Version des Berichtsplans nicht reflektiert.

Der Vorbericht „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ wurde am 24.03.2011 auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Dazu nimmt die Firma Lilly Deutschland GmbH nachfolgend Stellung. Diese Stellungnahme bezieht sich auch auf Punkte, die bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan erörtert wurden.

Die Begrifflichkeiten Zulassungspopulation, Zielpopulation und indikationsrelevante Zielpopulation werden im nachfolgenden Text synonym verwendet.

Im Verlauf des Dokuments werden innerhalb der Tabellen die Zusatzauswertung 1 und 2 benannt. Die Zusatzauswertung 1 bezieht sich dabei auf die im September 2010 an IQWiG übermittelten zusätzlichen Datenanforderungen, die im Juni 2010 durch das IQWiG angefordert wurden. Diese liegen dem IQWiG bereits vor und befinden sich deshalb nicht innerhalb der Stellungnahme.

Die hier referenzierten Tabellen der Zusatzauswertung 2 befinden im Anhang.

B. Grundsätzlicher Teil

B.1 Verwendete Studien zur Nutzenbewertung

Im Vorbericht zu „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ bezieht sich das IQWiG auf einen Studienpool von zwei Studien, TRITON-TIMI 38 und JUMBO-TIMI 26.

Die TRITON-TIMI war eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy, multi-zentrische internationale Phase III Studie, in der 6813 Patienten mit Prasugrel und 6795 Patienten mit Clopidogrel über einen Zeitraum von 6 bis 15 Monaten behandelt wurden. Als

Prasugrel Aufsättigungsdosis („loading-Dosis“) wurde 60 mg verabreicht und dann 10 mg als tägliche Erhaltungsdosis. Als Begleitmedikament wurden in beiden Armen ASS verabreicht. Die JUMBO-TIMI-26 Studie war eine randomisiert-kontrollierte, Phase II-Dosisfindungsstudie mit vier Armen, die drei verschiedene Prasugrel Dosierungen mit Clopidogrel nach 30 Tagen verglichen. In dem für die Nutzenbewertung verwendeten Prasugrel Arm wurden 200 Patienten mit 10 mg Prasugrel plus ASS, im Vergleichsarm 254 Patienten mit 75 mg Clopidogrel pro Tag plus ASS über rund einen Monat behandelt.

Für beide Studien lagen dem IQWiG die entsprechenden Studienberichte der Firma Lilly vor.

B.1.1 Bedeutung der TRITON Studie in der europäischen Zulassung

EFIENT wurde im zentralen Zulassungsverfahren der Europäischen Union zugelassen. Grundlage der Entscheidung war eine positive Risiko-**Nutzen**-Bewertung in den beanspruchten Indikationen. Der wissenschaftliche Ausschuss der EMA hat eingehend nicht nur die Wirksamkeit, sondern gemäß den gesetzlichen Vorgaben der Richtlinie 2001/83/EG auch den Nutzen von EFIENT bewertet. Grundlage der Nutzenbewertung war maßgeblich TRITON als pivotale Studie. Der wissenschaftliche Ausschuss hat - entsprechend der wissenschaftlichen Beratung - nur **eine** Studie für ausreichend gehalten. Er hat dies vor allem mit dem hohen wissenschaftlichen Wert dieser Studie begründet.

B.1.2 Wissenschaftliche Beratung und Würdigung der Studie im Europäischen Bewertungsbericht EPAR

Dem Protokoll des Scientific Advices zu EFIENT (Entwicklungscode: CS-747) durch die EMA kann man entnehmen, dass in der wissenschaftlichen Beratung seitens der Behörde im Vorfeld geklärt wurde, ob eine pivotale Studie ausreicht, und unter welchen Bedingungen, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu belegen.

Der öffentliche Bewertungsbericht (EPAR) des wissenschaftlichen Ausschusses der EMA befasst sich eingehend mit dem Wert dieser Studie. Er kommt zu dem Ergebnis, dass aus wissenschaftlich-fachlicher Sicht alle relevanten Leitlinien berücksichtigt und ein hinreichender evidenzbasierter Nachweis des Nutzens erbracht wurde. Wir zitieren die relevanten Passagen aus dem Assessment Report der EMA:

“Primary Objective: To demonstrate superiority of prasugrel co-administered with aspirin relative to clopidogrel coadministered with aspirin, as measured by a reduction in the composite endpoint of CV death, on fatal MI, or nonfatal stroke at a median follow up of at least 12 months.”

“Overall Conclusions: Superior efficacy for 60-/10-mg LD/MD prasugrel vs 300-/75-mg LD/MD clopidogrel regimens with higher risk of bleeding.”

“The **pivotal** phase 3 Study (H7T-MC-TAAL, further referred to as TAAL) was a global, multi-centre, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study. [...] Study TAAL was evaluated **based on several relevant guidelines**:

- The CONSORT statement (The Lancet 2001;357:1191-94),
- Points to consider on the clinical investigation of new medicinal products for the treatment of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction, CPMP/EWP/570/98,
- Points to consider on application on one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99),
- Points to consider on the clinical development of fibrinolytic medicinal products in the treatment of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI), CPMP/EWP/967/01.

In addition, scientific advice given by the CHMP in 2004 was considered when planning this pivotal study.”

“[...] Study TAAL demonstrated that treatment with prasugrel, as compared with clopidogrel at the standard, approved dose, resulted in a statistically significant reduction in the rate of the primary efficacy endpoint (the composite of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke at a median of 14.5 months follow-up). In addition, there was a statistically significant reduction in all pre-specified secondary efficacy endpoints.”¹

B.1.3 Bindungswirkung der Zulassung

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, die auch durch das Bundesverfassungsgericht bestätigt wird, entfaltet die Arzneimittelzulassung Bindungswirkung, soweit eine Entscheidung getroffen wird. Das Bundesverfassungsgericht führt in seinem Beschluss vom 05.03.1997 (1 BvR 107/95) aus:

„Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung verfügen die Krankenkassen über ein eindeutiges und zugängliches Kriterium bei der Entscheidung über die Verordnungsfähigkeit von pharmazeutischen Produkten. Dieses Kriterium ist auch zuverlässig, denn die Zulassungsentscheidung nach §§ 21 ff. AMG ergeht auf der Grundlage aufwändiger Zulassungsunterlagen ... mit sachangemessener behördlicher Kompetenz“ (vgl. auch Di Fabio, Risikoentscheidung im Rechtsstaat, 1994, S. 169 ff.)

Gemäß diesen Vorgaben haben die Urteile des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 (B 1 KR 37/00 R) und vom 06.05.2009 (B 6 KR 3/08) die Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung ausdrücklich bestätigt.

Diese Bindungswirkung reicht so weit, wie der wissenschaftliche Ausschuss eine Bewertung vorgenommen hat. Nicht allein die Angaben zur Wirksamkeit und zum Nutzen im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ belegen dies. Es ist vielmehr auch zu berücksichtigen, welche Studien und Unterlagen der wissenschaftliche Ausschuss seiner Bewertung zugrunde gelegt hat. Diese Bewertung und die Dossiers werden reflektiert in dem öffentlichen europäischen Bewertungsbericht. Die oben aufgeführten Zitate belegen, dass die EMA bestätigt durch die Europäische Kommission in der Zulassung die TRITON Studie als alleinige pivotale Studie, also als evidenzbasierten konfirmatorischen Beweis zum Beleg des Nutzens anerkannt hat. Dieses Ergebnis der Zulassung kann vom IQWiG und G-BA nicht ohne Verstoß gegen die bindende Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts in Frage gestellt werden. Die Bindungswirkung ist im Kern aber nicht rein rechtlicher Natur. Die rechtliche Bewertung stützt

sich vielmehr auf die wissenschaftliche und biometrische Charakterisierung dieser Studie als confirmatorisch und pivotal zum Beleg des Nutzens.

B.1.4 IQWiG Methode

Im den momentan gültigen „allgemeinen Methoden“ des IQWiG, Version 3.0 vom 27.05.2008, ist zur Festlegung eines „Belegs“ folgendes festgehalten:

„[...] In der Regel wird an die Aussage eines „Belegs“ die Anforderung zu stellen sein, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt. Falls eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist, sollten mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse).

[...] Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen [76].“

Der Literaturhinweis 76 bezieht sich auf eine Publikation der EMA (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. London: EMEA; 2001.). Diese legt fest, unter welchen Umständen eine Einzelstudie als eine pivotale Studie zu Registrierungszwecken verwendet und akzeptiert werden kann. Die TRITON-TIMI Studie erfüllt alle die geforderten Voraussetzungen für eine pivotale Studie und wurde deshalb auch von der FDA und der EMA als solche zur Registrierung von Prasugrel anerkannt. Aufgrund der arzneimittelrechtlichen Bindungswirkung der Zulassung, die – wie oben dargestellt – so weit wirkt, wie der wissenschaftliche Ausschuss der EMA eine Bewertung getroffen hat, ist die TRITON-TIMI Studie auch vom IQWiG für die Feststellung eines wissenschaftlichen Belegs für einen (Zusatz-) Nutzen, resp. Schaden anzuerkennen. Andernfalls verstoßen IQWiG und G-BA gegen die bindende und mehrfach bestätigte Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts zur Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung.

B.1.5 Erstattungsentscheidungen anderer europäischer Länder

Klinische und gesundheitsökonomische Daten der TRITON TIMI-38 sind zentraler Bestandteil der Evidenz in den Prasugrel Reimbursement Dossiers in Europa. Der Nutzen von Prasugrel in STEMI und NSTEMI Patienten, der in TRITON TIMI-38 belegt ist, ist auf breiter Basis akzeptiert. Dies zeigt sich in den Erstattungs-Kriterien, die allgemein konsistent mit der Zulassungspopulation und klinisch bedeutsamen Subgruppen sind sowie dem lokalen Erstattungsniveau von Clopidogrel. Die Erstattungskriterien für Prasugrel in allen in Tabelle 1 genannten Ländern umfassen auch die zwölfmonatige Therapiedauer, was konsistent mit der zugelassenen Indikation für Prasugrel ist und den klinischen Guidelines sowohl für STEMI als auch instabile Angina/NSTEMI Patienten, die einen Stent erhalten, entspricht.

Tabelle 1: Übersicht über die Erstattung anderer europäischer Länder

Zulassungspopulation (10 mg und 5 mg)	Zulassungspopulation (10 mg)	STEMI, Diabetes Mellitus und Stentthrombose
Italien	Großbritannien (SMC)	Großbritannien (NICE)
Spanien	Frankreich	Belgien
Österreich	Ungarn	Finnland
Schweiz		Norwegen
Niederlande		Polen
Dänemark		Portugal
Griechenland		Schweden
Island		
Slowenien		
Bulgarien		

Fazit:

Die Festlegung eines allfälligen „wissenschaftlichen Belegs für einen (Zusatz-) Nutzen, resp. Schaden von Prasugrel gegenüber Clopidogrel“ kann aufgrund der TRITON-TIMI Studie allein erfolgen. Die vom IQWiG in seinem Vorbericht im Fazit (Seite xiii) verwendete Formulierung – aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS – ist somit nicht zutreffend. Die als Hinweise bezeichneten Zusatznutzen von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel hinsichtlich der Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und dringlichen Revaskularisationen sind demzufolge als Belege zu bezeichnen.

B.1.6 Dosisfindungsstudie JUMBO-TIMI

Bezüglich der JUMBO-TIMI Studie legt der IQWiG Bericht in dem Teil Kurzfassung / Seite -vi- dar: „[...] es kamen unterschiedliche, zum Teil nicht zulassungskonforme Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen der Prüfpräparate zum Einsatz“.

Der Sinn einer Dosisfindungsstudie ist es, die geeignete Dosierung, vor allem unter Berücksichtigung der Sicherheitsparameter, zu untersuchen. Demnach kann sich in dieser Phase der Entwicklung einer Substanz die Population von der Zulassungspopulation unterscheiden, da die Zulassung ja wesentlich später erfolgt.

Im Berichtsplan des IQWiG vom 21.06.2010 ist unter Kapitel 2 „Ziel der Untersuchung“ festgehalten: „[...] Die Ergebnisse werden getrennt für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung bzw. für Patienten mit einem ST-Streckenhebungsinfarkt bewertet.“

Im Studienbericht der JUMBO-TIMI Studie wurden die relevanten Endpunkte jedoch nicht getrennt nach beiden Indikationen (NSTEMI, STEMI) dargestellt. Es ist uns unklar und nicht nachvollziehbar, woher die vom IQWiG für die Metaanalysen verwendeten NSTEMI-Daten zur JUMBO-TIMI Studie stammen.

In JUMBO-TIMI 26 wurden die Wirksamkeitsendpunkte als sekundäre Endpunkte nach 30 Tagen analysiert. Es zeigte sich eine numerische Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten, Schlaganfällen, wiederholten ischämischen Ereignissen mit erforderlicher Hospitalisierung und Zielgefäßthrombosen für die gesamte Studienpopulation.

Nur etwa 40% der 905 Patienten in der JUMBO-Studie hatten eine instabile Angina/NSTEMI, d. h. die Patienten unterscheiden sich von der Studienpopulation der Phase III Studie TRITON, somit ist die Bewertung von Prasugrel basierend auf einem Studienpool zu hinterfragen.

Fazit:

Die JUMBO-TIMI-Studie kann nicht für die Nutzenbewertung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel eingesetzt werden.

B.2 Endpunktdefinition: nicht-tödliche Myokardinfarkte

Im IQWiG Vorbericht heißt es: „Laut Studienbericht lehnte sich die Definition des nicht-tödlichen Myokardinfarktes an die Definition des American College of Cardiology (ACC) an [45,46]; sie weicht jedoch in einigen Punkten von der Definition des ACC ab. Als periprozedural wird z. B. laut ACC ein Myokardinfarkt bezeichnet, wenn er innerhalb von 24 h nach einer PCI oder koronaren Bypassoperation auftritt. [...] Die Definition des Myokardinfarktes in der TRITON-Studie ähnelt der, die im Jahre 2007 als „Universaldefinition“ des Myokardinfarktes formuliert wurde [47].“

Die in TRITON angewandte Definition des Myokardinfarktes beruht auf der Definition des ACC von 2001², wie der Publikation des Studiendesigns aus dem Jahr 2006 zu entnehmen ist.³ Die vom IQWiG an mehreren Stellen erwähnte „Universaldefinition“ des Myokardinfarktes wurde hingegen erst im Jahre 2007 formuliert. Die Definition eines periprozeduralen MIs in TRITON erforderte entweder, dass die CK-MB über dem dreifachen des oberen Normalen Grenzwertes (ULN) bei zwei getrennten Messungen lag oder dem fünffachen ULN bei einer einzelnen Messung. Diese Definition ist tatsächlich wesentlich strenger als die neuen Universal MI Definitionen aus 2007, die „nur“ eine dreifache Erhöhung zum ULN des Biomarkers erfordern.

Bezüglich kardialer Biomarker ist es wichtig, zwischen CK-MB und Troponin zu differenzieren. Troponin findet in der in TRITON verwendeten Myokardinfarkt-Definition lediglich bei sogenannten „spontanen“ Myokardinfarkten Berücksichtigung. Für die Erfassung eines solchen Myokardinfarkts sind zusätzlich zu einer definierten Troponin- oder CK-MB-Erhöhung noch das Vorhandensein entsprechender klinischer Symptome oder von EKG-Veränderungen erforderlich. Bezüglich periprozeduraler Infarkte berücksichtigt die Definition von ACC/AHA und damit TRITON nur definierte Erhöhungen von CK-MB, während im Gegensatz dazu die Universaldefinition auch Troponin berücksichtigt. Daher sind die Ausführungen des IQWiG zur prognostischen Aussagekraft von Troponinanstiegen nach einer PCI für die Endpunkterfassung in der TRITON-Studie nicht relevant. Leider wird auch in der Gesamtschlussfolgerung im Vorbericht nicht zwischen Troponin und CK-MB differenziert.

An einer früheren Stelle im IQWiG-Vorbericht wird die Bedeutung von Anstiegen der CK-MB diskutiert, und diesbezüglich kommt das IQWiG zu folgender Schlussfolgerung: „Diese Er-

gebnisse könnten darauf hinweisen, dass CK-MB-Anstiege nach einer PCI von größerer prognostischer Bedeutung sind als Troponinerhöhungen. Auch eine ältere Meta-Analyse von Ioannidis et al. erbrachte als Ergebnis, dass CK-MB-Werte oberhalb der Norm nach einer PCI bereits mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind [52].“ Auch der vom IQWiG zitierte Reviewartikel zu Myokardinfarkten aufgrund von PCI differenziert sehr genau zwischen den verschiedenen Biomarkern⁴. So verweisen dessen Autoren ausführlich auf eine große Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2005, in der systematisch die klinische Bedeutung von Erhöhungen kardialer Biomarker nach PCI untersucht wurde.⁵ Der Autor dieser Übersichtsarbeit schlussfolgert, dass peri-prozedurale Myokardschädigungen sehr wohl prognostische Bedeutung haben und zu erhöhter kardialer Mortalität und möglicherweise sogar zu erhöhter Inzidenz des plötzlichen Herztodes führen. Diese prognostische Bedeutung ist für CK-MB besser etabliert als für Troponin. In 18 von 32 Studien, die Patienten mindestens 6 Monate lang nachbeobachteten und CK-MB als kardialen Marker verwendeten, wurde eine hohe Assoziation von CK-MB-Werten mit der Langzeitmortalität gefunden. Auch in der prospektiven Studie von Cavallini et al. konnte gezeigt werden, dass postinterventionell erhöhte CK-MB-Werte mit einer erhöhten 2-Jahres-Mortalität verbunden sind.⁶ Dem gegenüber war dieser Zusammenhang für kardiales Troponin T/I nur bei 3 von 28 Studien erkennbar, und hier bestand eine größere Assoziation zu Re-Infarkten, erneuter klinischer Symptomatik sowie Revaskularisationen.

Neben der in TRITON angewandten Definition von MI wird im Vorbericht auch die Aussagekraft der zentralen Adjudizierung von Ereignissen in Frage gestellt. Zudem werden im Vorbericht die Analysen und Schlussfolgerungen des FDA-Reviewers Marciniak erwähnt. Dem sind die Schlussfolgerungen des „FDA Summary Review“⁷ entgegenzuhalten, in dem es heißt:

- 1) Es gab im Wesentlichen keine Anhaltspunkte für unterschiedliches Berichten oder voreingenommene Bewertung der beiden Behandlungsgruppen (siehe S. 33 FDA Summary Review).
- 2) „Enzym-Lecks“ werden weiterhin für klinisch bedeutsam gehalten. TAAL (die TRITON-Studie) wurde mit dem Wissen entwickelt, dass viele nicht-tödliche Myokardinfarkte asymptomatisch sein würden und sich nur als „chemische MIs“ oder „Enzym-Lecks“ manifestieren würden. Da diese „Ereignisse“ jedoch für klinisch bedeutsam⁸ gehalten werden, wurde die Studie mit dem Versuch angelegt, sicherzustellen, dass diese Ereignisse erkannt und in die Wirksamkeitsanalysen aufgenommen werden.
- 3) Die Abteilung (für kardiovaskuläre und renale Produkte der FDA) stimmte dem Design des Protokolls vorab zu, um sicherzustellen, dass diese Ereignisse gezählt würden.

Im Assessment-Report der EMA wird die in TRITON angewandte Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte ebenfalls nicht beanstandet.¹ Der Bericht relativiert die Bedeutung der peri-prozeduralen Infarkte, die gerade im IQWiG-Vorbericht prominent diskutiert werden. So heißt es auf S. 38 des EMA-Berichts: „Eine zusätzliche Untersuchung von Subgruppen-Daten ergab, dass der hauptsächliche Vorteil einer Randomisierung auf Therapie mit Prasugrel nicht bei der Reduktion peri-prozeduraler Myokardinfarkte sichtbar wird, zu einem Zeitpunkt also, zu dem Prasugrel voraussichtlich den größten Vorteil gezeigt hätte, sondern in einer Reduktion darauffolgender klinischer Myokardinfarkte besteht.“

Fazit:

Es bleibt festzuhalten, dass in die Definition von Myokardinfarkten, die in der TRITON-Studie angewandt wurde, klinische Symptomatik, EKG-Parameter sowie die CK-MB als Biomarker eingehen, Troponinwerte aber lediglich bei spontanen Myokardinfarkten und dort nur in Verbindung mit klinischer Symptomatik oder EKG-Veränderungen. Daher gibt es für einen Vergleich der in TRITON angewandten Definition von Myokardinfarkten mit der Universaldefinition keine ausreichende Grundlage. Die in die TRITON-Definition aufgenommenen Erhöhungen der CK-MB haben, wie dargelegt (und wie es auch dem Vorbericht des IQWiG zu entnehmen ist), eine hohe Assoziation mit der Mortalität und damit eine hohe prognostische Bedeutung. Zusätzlich zur doppelblinden Durchführung der Studie stellt die unabhängige zentrale Bewertung klinischer Ereignisse ein weiteres bedeutsames Qualitätsmerkmal der TRITON-Studie dar. Hierdurch konnten klinische Endpunkte von unabhängigen Experten systematisch und objektiv bewertet werden. Die in TRITON angewandte Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte wurde von der FDA, der EMA und dem NICE anerkannt.

B.2.1 Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis

Das IQWiG bemängelt in seinem Vorbericht Version 1.0 vom 16.03.2011 auf Seite - vi -, dass Clopidogrel in der TRITON-Studie nicht sachgerecht eingesetzt wurde, d. h. Clopidogrel nur in etwa 25% der Patienten einige Stunden vor der PCI angewendet wurde und somit nicht seine optimale Wirkung entfalten konnte. Das IQWiG schreibt daher von einem unfairen Vergleich.

Die TRITON-Studie war als Zulassungsstudie für die Indikation AKS-PCI angelegt, dementsprechend musste vor Randomisierung sichergestellt sein, dass die Koronaranatomie aller Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI und aller medikamentös vorbehandelten STEMI-Patienten für die Durchführung einer PCI geeignet war (oder ob nicht z. B. doch eine Bypass-Operation durchzuführen war).

Das Studienprotokoll gestattete die Gabe der Aufsättigungsdosis in einem Zeitfenster zwischen der Randomisierung und bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors, wobei die Aufsättigungsdosis so rasch wie möglich gegeben werden sollte. Bei bekannter koronarer Anatomie oder bei STEMI mit geplanter primärer PCI konnte die Studienmedikation bis zu 24 Stunden vor der PCI gegeben werden. Tatsächlich erhielten in der Studie etwa 25% bzw. 26% der Patienten (Angaben für Prasugrel bzw. Clopidogrel) die Aufsättigungsdosis vor der PCI, 74% bzw. 73% während der PCI (d. h. zwischen dem Verschieben des ersten Drahtes bis maximal 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors) und 1% nach der PCI (später als 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors).

Die TRITON-Studie wurde gemäß den damaligen Empfehlungen des "Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)" sowie der zu diesem Zeitpunkt gültigen AKS-PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) konzipiert und initiiert. Es herrscht nach wie vor eine lebhaftige Debatte über die Rolle der Clopidogrel-Vorbehandlung im Rahmen einer geplanten PCI, einschließlich PCIs im Rahmen der Behandlung eines akuten Koronarsyndroms (AKS). Die Evidenzlage zu dieser Fragestellung ist bislang nur Expertenmeinung. Ergebnisse aus einer randomisiert durchgeführte vergleichenden Studie im Bereich von NSTEMI, die die Notwendigkeit der Gabe einer Aufsättigungsdosis untersuchte liegt bislang nicht vor.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) bestätigte in seiner Bewertung („positive opinion“): „Es ist unwahrscheinlich, dass der Zeitpunkt der Aufsättigungsdosis größere Bedeutung für die in der TRITON-Studie gezeigte Wirksamkeit [von Prasugrel] hatte.“ („It is unlikely that timing of study drug loading dose had major importance to the overall efficacy demonstrated in study TAAL (TRITON)“).

Die Daten, auf deren Basis internationale Leitlinien eine Clopidogrel-Vorbehandlung bei PCI empfehlen, basieren nicht auf randomisierten klinischen Studien, sondern auf post hoc Analysen und Beobachtungsstudien.

Die aktuellen Guidelines des ESC/EACTs präferieren daher die frühe Gabe von 600mg Clopidogrel nur dann, wenn die neuen ADP Rezeptorblocker kontraindiziert bzw. nicht verfügbar sind⁹.

Insbesondere die Landmarkanalysen der TRITON-Studie sind ein Beleg dafür, dass die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel unabhängig vom Zeitpunkt der Clopidogrel Aufsättigungsdosis ist. Der Effekt der Aufsättigungsdosis wird primär in der Analyse 0 – 3 Tage abgebildet.

Sowohl innerhalb der ersten 3 Tage als auch nach 3 Tagen bis Studienende profitieren Patienten mit AKS und PCI von der Therapie mit Prasugrel.

Das IQWiG begründet den angeblich unfairen Vergleich von Prasugrel und Clopidogrel unter anderem mit der Tatsache, dass der Unterschied im Hinblick auf nicht-tödliche Myokardinfarkte bei den 25% bzw. 26% der Patienten, die Prasugrel bis zu 24 Stunden vor der PCI erhalten konnten, nicht statistisch signifikant war ($p=0,388$).

Es wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, sowohl unter Verwendung der Myokardinfarktdefinition „Investigator Reported Events“ als auch der vom IQWiG geforderten. Es wurden sowohl die gesamte „Zielpopulation“ als auch einige Subgruppen dieser Population untersucht. Diese Ergebnisse zeigen eine konsistente Reduktion der Myokardinfarktrate zugunsten von Prasugrel über die verschiedenen MI-Definitionen hinweg, wobei die jeweils numerisch größte Risikoreduktion unter der vom IQWiG geforderten Methodik zu finden war. P-Werte lassen in solchen post-hoc und Subgruppenanalysen allerdings keine stichhaltige Interpretation zu, es zählt vielmehr die Konsistenz des gesehenen Effekts.

Bei Anwendung der vom IQWiG geforderten Methodik in Bezug auf die Definition der Myokardinfarkte ist eine konsistente Reduktion der Myokardinfarkte zugunsten von Prasugrel zu sehen. Die komplette Analyse des Endpunktes nicht-tödlicher Myokardinfarkt zu verschiedenen Zeitpunkten und mit den geforderten Definitionen ist unter den nun folgenden Punkten detailliert dargestellt.

B.2.2 Verabreichung vor Index PCI (prä-PCI): NSTEMI-AKS Zielpopulation

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des be-

richteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 2) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“.**

Tabelle 2: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	53/986 (5,38%)	52/949 (5,48%)	0,981 [0,669, 1,438]; 0,922	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	18/986 (1,83%)	16/949 (1,69%)	1,088 [0,555, 2,134]; 0,8055	Tabelle E5 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	9/986 (0,91%)	11/949 (1,16%)	0,790 [0,327, 1,905]; 0,5982	Tabelle B5 in der Zusatzauswertung 2

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 3) **bei der Definition gemäß CEC als auch der „investigator reported events“ (IRE) für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“.** Wendet man die vom IQWiG gewünschte MI-Definition an, zeigt sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 50% zugunsten von Prasugrel.

Tabelle 3: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	73/986 (7,40%)	82/949 (8,64%)	0,857 [0,625, 1,175]; 0,338	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	25/986 (2,54%)	32/949 (3,37%)	0,756 [0,448, 1,276]; 0,2937	Tabelle E6 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	13/986 (1,32%)	26/949 (2,74%)	0,482 [0,248, 0,939]; 0,0282	Tabelle B6 in der Zusatzauswertung 2

Fazit:

Für die prä-PCI Administration der Aufsättigungsdosis im Zeitraum bis zu 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen Prasugrel + ASS und Clopidogrel + ASS. Hingegen zeigte sich über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen für alle MI-Definitionen (CEC, IRE und gemäß IQWiG) eine klare Risikoreduktion (HR) zugunsten von Prasugrel, mit der größten geschätzten Risikoreduktion (HR=0,48) im Fall der MI-Definition gemäß IQWiG. Für die NSTEMI-AKS Indikation lässt daraus sich schließen, dass der benefizielle Effekt von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS, beide verabreicht in der prä-PCI Phase, sich im Behandlungszeitraum von 30 bis 360 Tagen manifestiert. Dies wiederum verdeutlicht, dass der vom IQWiG erhobene Vorwurf eines „unfairen“ Studiendesigns in keiner Weise zutrifft, da der Vorteil von Prasugrel gegenüber Clopidogrel auch in dieser, für Clopidogrel optimalen („fairen“) Situation (prä-PCI) beobachtet wurde.

B.2.3 Verabreichung während Index PCI (during PCI): NSTE-AKS Zielpopulation

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI hingegen wurde in der indikationsrelevanten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödliche Herzinfarkte“ in der NSTE-AKS Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 4) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	113/2901 (3,90%)	170/2915 (5,83%)	0,663 [0,523, 0,841]; <0,001	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	21/2901 (0,72%)	45/2915 (1,54%)	0,467 [0,278, 0,784]; 0,0031	Tabelle E5 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	11/2901 (0,38%)	35/2915 (1,20%)	0,315 [0,160, 0,620]; 0,0004	Tabelle B5 in der Zu- satzauswertung 2

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI hingegen wurde in der indikationsrelevanten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkte“ in der NSTE-AKS Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 5) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Die Risikoreduktion war konsistent über alle MI-Definitionen hinweg, am größten wiederum für die Definition gemäß IQWiG.

Tabelle 5: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	167/2901 (5,76%)	246/2915 (8,44%)	0,674 (0,554, 0,820) <0,001	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	50/2901 (1,72%)	85/2915 (2,92%)	0,587 [0,414, 0,833]; 0,0025	Tabelle E6 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	38/2901 (1,31%)	68/2915 (2,33%)	0,558 [0,375, 0,830]; 0,0035	Tabelle B6 in der Zu- satzauswertung 2

Fazit:

Der eindeutige, statistisch signifikante Vorteil von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei einer Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der PCI über den gesamten, behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen ist auf den im Zeitraum bis 30 Tage bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse (unabhängig von der gewählten MI-Definition) zurückzuführen und belegt die Fortführung eines bereits initial sichtbaren Effekts. Die Tatsache, dass dieser benefiziale Effekt von Prasugrel + ASS unab-

hängig von der gewählten MI-Definition beobachtet wurde, demonstriert klar, dass dieser statistisch signifikante Effekt ebenfalls einen klinisch relevanten Effekt darstellt.

B.2.3.1 Verabreichung vor Index PCI (Prä-PCI): STEMI Zielpopulation

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS numerisch aber statistisch nicht signifikante Reduktion statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 6) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**.

Tabelle 6: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	26/396 (6,57%)	28/367 (7,63%)	0,865 [0,507, 1,475]; 0,594	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	2/396 (0,51%)	6/367 (1,63%)	_*	Tabelle E5 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	3/396 (0,76%)	7/367 (1,91%)	0,398 [0,103, 1,538]; 0,1662	Tabelle B5 in der Zusatzauswertung 2

*Berechnung statistisch nicht sinnvoll, da insgesamt weniger als 10 Fälle auftraten.

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich bei früher (prä-PCI) Verabreichung der Aufsättigungsdosis von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS numerisch aber statistisch nicht signifikante Reduktion statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 7) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**.

Tabelle 7: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: Prä-PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Prä-PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	30/396 (7,58%)	31/367 (8,45%)	0,900 [0,545, 1,487] 0,680	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	6/396 (1,52%)	8/367 (2,18%)	0,689 [0,239, 1,985]; 0,4872	Tabelle E6 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	5/396 (1,26%)	10/367 (2,72%)	0,461 [0,158, 1,350]; 0,1476	Tabelle B6 in der Zusatzauswertung 2

Fazit:

Die im 30 Tage Zeitraum als auch über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen beobachteten Risikoreduktionen (HR) fallen in der STEMI Indikation alle zugunsten von Prasugrel aus, d. h. unabhängig von der gewählten MI-Definition wurden unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel +ASS auch in der prä-PCI-Phase weniger MI-Ereignisse

beobachtet. Zu beachten ist hier die insgesamt geringe Gesamtzahl der Patienten in dieser Subgruppe und die geringe absolute Zahl beobachteter Herzinfarkte.

B.2.3.2 Verabreichung während Index PCI (during PCI): STEMI Zielpopulation

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkte“ in der STEMI Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 8) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Die geschätzten Risikoreduktionen liegen insgesamt niedriger als für denselben Zeitraum und den Zeitpunkt vor PCI. Wie bei den anderen Analysen ist die Risikoreduktion zugunsten Prasugrel konsistent über alle MI-Definitionen hinweg und liegt zwischen 0,555 für die Definition gemäß CEC und 0,262 für die Definition gemäß IQWiG.

Tabelle 8: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 30 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	41/993 (4,13%)	72/980 (7,35%)	0,555 [0,378, 0,815] 0,002	Tabelle 5.71. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	6/993 (0,60%)	18/980 (1,84%)	0,372 [0,130, 0,823] 0,0125	Tabelle E5 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	4/993 (0,40%)	15/980 (1,53%)	0,262 [0,087, 0,788]; 0,0103	Tabelle B5 in der Zusatzauswertung 2

Für die Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der Index PCI wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 9) **für die CEC Definition des „nicht-tödlichen Herzinfarkts“**. Für die beiden anderen MI-Definitionen waren die Ergebnisse konsistent mit einer ähnlichen Risikoreduktion (HR) zugunsten von Prasugrel + ASS.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse für Zeitpunkt Verabreichung der Aufsättigungsdosis relativ zur Index PCI: während PCI, nicht-tödlicher Herzinfarkt nach 360 Tagen

Studie TRITON-TIMI Während PCI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	56/993 (5,64%)	89/980 (9,08%)	0,611 [0,437, 0,853] 0,003	Tabelle 5.72. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	17/993 (1,71%)	29/980 (2,96%)	0,572 [0,315, 1,042] 0,0643	Tabelle E6 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	14/993 (1,41%)	25/980 (2,55%)	0,547 [0,284, 1,052]; 0,0663	Tabelle B6 in der Zusatzauswertung 2

Fazit:

Dieser Vorteil von Prasugrel + ASS verglichen zu Clopidogrel + ASS in der STEMI Indikation bei einer Verabreichung der Aufsättigungsdosis während der PCI ist auf den im Zeitraum bis 30 Tage bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse (unabhängig von der gewählten MI-Definition) zurückzuführen und belegt das Weiterbestehen eines bereits initial sichtbaren Effekts über den gesamten behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen. Diese eindeutigen Resultate bestätigen, dass dieser positive Effekt in der STEMI-Indikation, analog zur NSTEMI-AKS Indikation, ebenfalls einen klinisch relevanten Effekt gegenüber Clopidogrel + ASS darstellt.

B.2.4 Endpunktdefinition: Blutungsereignisse

Das IQWiG schreibt: „Patienten, für die primär eine koronare Bypassoperation vorgesehen ist, sind zwar nicht zur Zulassungspopulation zu zählen, bei der primären Entscheidung für eine PCI kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine koronare Bypassoperation im Studienverlauf doch noch durchgeführt werden muss, obwohl die Patienten vorab mit Prasugrel + ASS oder Clopidogrel + ASS behandelt wurden. Insofern müssen Blutungsereignisse, die im Rahmen einer koronaren Bypassoperation auftreten, bei der vergleichenden Schadensbewertung von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS mit berücksichtigt werden, auch wenn bei den Patienten gemäß Zulassung von Prasugrel primär eine PCI intendiert war.“

Die TRITON-Studie war darauf angelegt, Patienten zu untersuchen, die sich einer PCI und keiner koronaren Bypassoperation unterziehen. Wie es im Vorbericht daher richtig heißt, sind diejenigen Patienten, für die primär eine Bypassoperation vorgesehen ist, nicht zur Zulassungspopulation zu zählen. Daher macht eine Gesamtauswertung der Raten „signifikanter“ Blutungen non-CABG und CABG keinen Sinn. Die Daten zu Blutungsereignissen werden, wie im Studiendesign angelegt, separat für non-CABG und CABG berichtet, und eine Betrachtung von Gesamtblutungsraten aufgrund verschiedener Annahmen und Szenarien, wie im Vorbericht geschehen, ist nicht angemessen.

Aus den bisher ausgewerteten Daten geht hervor, dass diejenigen Patienten, die im Verlauf der TRITON-Studie eine Bypass-Operation erhielten, unter der Medikation mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel eine erhöhte Blutungsinzidenz aufwiesen. Die Daten einer aktuellen Publikation zeigen aber, dass die Medikation mit Prasugrel bei diesen Patienten nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden war. Die Gesamtmortalität bei CABG-Patienten, die Prasugrel erhielten, war mit 2,31% signifikant geringer als bei solchen, die Clopidogrel erhielten (8,67%; HR 0,257; 95%-KI 0,085-0,774; Log-rank $p=0,016$).¹⁰

Fazit:

Da im Vorbericht die Zulassungspopulation im Vordergrund der Bewertung steht, ist es nicht nachvollziehbar, dass gerade in die Betrachtung von Blutungsereignissen vom IQWiG auch jene Patienten aufgenommen wurden, die außerhalb der Zulassung behandelt wurden. Eine gepoolte Analyse von non-CABG- und mit CABG verbundenen Blutungsereignissen würde weder das Sicherheitsprofil der TRITON-Studienpopulation noch jenes der Zulassungspopulation korrekt wiedergeben. Patienten, bei denen im Verlauf der TRITON-Studie eine

Bypass-Operation durchgeführt wurde, wiesen nach Randomisierung auf Prasugrel eine signifikant geringere Mortalität auf als die auf Clopidogrel randomisierten Patienten.

B.3 Nicht berücksichtigte patientenrelevante Daten/Komorbidität

Der wichtige Endpunkt „**Morbidität und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis**“ wurde nicht in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Prasugrel aufgenommen. Dieser Endpunkt beschreibt die Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse, die in TRITON-TIMI 38 aufgetreten sind.

Das Studienprotokoll von TRITON entspricht der allgemein anerkannten Methodik kardiovaskulärer Studien, die bei der Analyse für den primären Endpunkt für jeden Patienten nur das jeweils erste Ereignis wertet. 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 Erstereignis¹¹, so zeigt sich, dass Prasugrel bei diesen Patienten weitere Folgeereignisse um die Hälfte reduziert, die Zahl an kardiovaskulären Todesfällen wird um 64% reduziert.

Diese Argumentation war bereits Bestandteil unserer Stellungnahme zum Berichtsplan vom 12.04.2010. Laut Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan vom 21.06.2010 des IQWiG heißt es „[...] Für den Berichtsplan ergeben sich keine Konsequenzen aus dieser Stellungnahmen, da er die eventuelle Bewertung eines Endpunktes Morbidität und Mortalität nach einem überlebten Endpunktereignis nicht ausschließt“. Wir sehen allerdings auch im Vorbericht diesen patientenrelevanten Endpunkt nicht eingeschlossen.

Die **deutliche Reduktion der Rate von Stentthrombosen** (unabhängig davon, ob DES oder BMS verwendet wurden) im Therapiearm Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS in der TRITON-TIMI-38-Studie wird bei der Nutzenbewertung des IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt nicht berücksichtigt. Eine Stentthrombose führt bei 80% der Patienten zu einem Herzinfarkt¹², die Mortalität von (späten) Stentthrombosen beträgt 45%.¹³ Unter dualer Plättchenhemmung beträgt die Mortalitätsrate bei unbeschichteten Stents nur ca. 1%.¹⁴ In Gesamtkollektiv der TRITON-TIMI-38-Studie betrug die Rate an Stentthrombosen 2,4% bei Patienten, die mit der Kombination Clopidogrel + ASS behandelt wurden und 1,1% bei den Patienten, die eine Therapie mit Prasugrel + ASS erhielten. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 52%. Das NICE Institut in Großbritannien würdigt diese Ergebnisse und empfiehlt den Einsatz von Prasugrel bei Patienten, die unter Clopidogrel eine Stentthrombose erlitten haben.¹⁵

Die Gruppe der Patienten mit **Diabetes Mellitus** wurde bei der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Die Daten liegen dem IQWiG vor und wurden auch separat publiziert.¹⁶ Wir haben im Zuge unserer Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan nicht noch einmal explizit auf die Bedeutung des Diabetes Mellitus hingewiesen, da wir davon ausgehen mussten, dass diese wichtige Komorbidität in die Nutzenbewertung von Prasugrel einfließen würde.

Auch das NICE Institut in Großbritannien hat die entsprechenden Daten bewertet und empfiehlt die bevorzugte Gabe von Prasugrel bei diabetischen AKS Patienten mit PCI¹⁶.

Fazit:

Die Nutzenbewertung des IQWiG zu Prasugrel lässt essentielle patientenrelevante Endpunkte (Morbidity und Mortalität nach einem überlebten primären Endpunktereignis, Reduktion von Stentthrombosen) sowie die wichtige Komorbidität Diabetes Mellitus komplett unberücksichtigt. Der Vorbericht ist also insofern unvollständig.

B.4 Rolle der Leitlinien und HTA

Im Methodenpapier 3.0 des IQWiG wird Folgendes festgestellt: „Medizinische Leitlinien gelten als Schlüsselinstrumente zur Verbesserung und Sicherung der medizinischen Qualität in der Patientenversorgung [118].“ Im Kapitel zu allgemeinen methodischen Aspekten, speziell zu Sekundärliteratur, findet sich immerhin der folgende Satz: „Leitlinien werden als Informationsquelle nicht grundsätzlich ausgeschlossen“¹⁷ So referenziert der Vorbericht aktuelle Leitlinien z.B. mit folgender Therapieempfehlung: „Aktuelle Leitlinien empfehlen weiterhin bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, bei denen primär keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die frühzeitige Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS.“¹⁸

In der ärztlichen Praxis stellen Therapieleitlinien sowie Informationen zur Zulassung eines Arzneimittels wesentliche Grundlagen für die Therapie von Patienten dar. So heißt es z. B. in einer Arbeit, in der 2009 die damals aktuellen STEMI-Therapie-Leitlinien von ACC/AHA und ESC miteinander verglichen wurden: „The guideline committees have taken into account the great deal of new data that have become available since the publication of the prior guidelines, and it is imperative that health care providers who care for these patients become familiar with these updated recommendations. These evidence-based guidelines represent the most comprehensive and authoritative recommendations for the management of STEMI and are a critical tool for providers in their quest to provide optimal therapy for their patients.“¹⁹ Die weltweit führenden kardiologischen Leitlinien wurden mit ACC/AHA auf der einen und der ESC auf der anderen Seite von zwei voneinander unabhängigen wissenschaftlichen Expertengremien erarbeitet.

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Behandlung von Patienten mit STEMI erschienen 2008.²⁰ Da sie erschienen, bevor Prasugrel in Kombination mit ASS 2009 von der EMA zur Therapie von Patienten mit AKS oder STEMI mit primärer oder verzögerter PCI zugelassen wurde, enthalten Sie keine Empfehlungen zu Prasugrel, wohl aber zu Clopidogrel. Clopidogrel wird bei der Therapie des STEMI sowohl bei primärer PCI (loading dose; Klasse I C-Empfehlung) als auch bei fibrinolytischer Therapie empfohlen (loading dose bei einem Alter der Patienten ≤ 75 Jahre; Klasse I B-Empfehlung). Zum Einsatz von Clopidogrel bei STEMI und primärer PCI schreiben die Leitlinien: „Although Clopidogrel is less studied in patients with STEMI treated with primary PCI, there is abundant evidence on its usefulness as an adjunctive antiplatelet therapy on top of aspirin in patients undergoing PCI. It is started with a loading dose of at least 300 mg, but a 600 mg loading dose achieves a more rapid and stronger inhibition of platelet aggregation. This should be followed by a daily dose of 75 mg.“

Empfehlungen für Clopidogrel finden sich sowohl in den ESC-Leitlinien als auch in denen der Gesellschaften ACC und AHA, und zwar bei NSTEMI und bei STEMI. Aktuelle Leitlinien zur Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom enthalten jedoch nicht nur Empfehlun-

gen für Clopidogrel (wie auch im Vorbericht referenziert), sondern auch für Prasugrel. So findet sich in den aktuell überarbeiteten Leitlinien von ACCF und AHA zur Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (IA/NSTEMI) z. B. eine Klasse I B-Empfehlung für Prasugrel bei Patienten mit diagnostizierter IA/NSTEMI mit mittlerem bis hohem Risiko, die mittels Koronarintervention (PCI) behandelt werden sollen.²¹ Außerdem findet sich in den Leitlinien zum ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) der beiden Fachgesellschaften z. B. eine Klasse I B-Empfehlung für Prasugrel bei STEMI-Patienten, bei denen eine primäre PCI geplant ist. Weitere Klasse I B-Empfehlungen beziehen sich in dieser Leitlinie auf die Gabe von Prasugrel bei nicht-primärer PCI sowie die Dauer der Prasugrel-Gabe nach Stent-Implantation.²² Auch die ESC-Leitlinien zu myokardialer Revaskularisation von 2010 empfehlen Prasugrel bei NSTEMI-AKS mit einer II a B-Empfehlung und bei STEMI mit einer I B-Empfehlung.⁹

Neben Leitlinien ist auch die Bewertung eines Arzneimittels durch Zulassungsbehörden eine wichtige Richtschnur für ärztliches Handeln. Nach jeweils eingehenden und voneinander unabhängigen wissenschaftlichen Prüfungen ist Prasugrel von der FDA und von der EMA zugelassen worden.^{1,7} Im European Public Assessment Report heißt es: "Auf der Grundlage der Datenbewertung des CHMP bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit hat das CHMP in einer Konsensentscheidung die Risiko-Nutzen-Balance für EFIENT [...] als günstig erachtet und daher die Erteilung der Marktzulassung empfohlen."

Auch unabhängige Institute wie zum Beispiel das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) können eine Orientierung für ärztliches Handeln liefern. Gemäß Entscheidung des NICE vom August 2009²³ wird die Kombination von Prasugrel + ASS zur Vermeidung von atherothrombotischen Ereignissen in Patienten mit akutem Koronarsyndrom empfohlen (erstattet) wenn:

- eine sofortige PCI aufgrund eines Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung angezeigt ist **oder**
- eine Stent-Thrombose auftrat unter Clopidogrel-Behandlung **oder**
- der AKS-Patient unter Diabetes Mellitus leidet.

Beim Lesen des IQWiG-Vorberichts fallen deutliche Parallelen zur Argumentationslinie des NICE auf. Im Gegensatz zum IQWiG erkennt das NICE aber Clopidogrel + ASS als Komparator in der Indikation STEMI an. Im Gegenteil wird, wie oben dargestellt, Prasugrel in Kombination mit ASS bei der Durchführung einer PCI nur bei STEMI-Patienten erstattet. Die Argumentation des NICE zugunsten von Prasugrel bei STEMI bezieht sich auf die Tatsache, dass der Einsatz von Clopidogrel sich durch die zeitlich gedrängte Situation nicht optimal darstellt, so dass Prasugrel durch den schnellen Wirkungseintritt hier einen klaren Vorteil aufweist. Hierbei ist anzumerken, dass in der TRITON-Studie STEMI-Patienten, deren Symptomatik ≤ 12 Stunden bestand und die eine primäre PCI erhalten sollten, umgehend, d. h. ohne vorherige diagnostische Angiographie, randomisiert die Prüfmedikation erhielten. In dieser Patientengruppe liegen in TRITON in beiden Behandlungsarmen absolut identische Rahmenbedingungen vor, die den Empfehlungen aktueller Leitlinien entsprechen.^{7,9,20,22} Somit kann insbesondere bei STEMI-Patienten nicht die Rede davon sein, dass, wie das IQWiG behauptet, der Vergleich von Prasugrel mit Clopidogrel „unfair“ sei.

Fazit:

Therapieleitlinien der großen unabhängigen Fachgesellschaften sowie Informationen zur Zulassung eines Arzneimittels stellen in der Praxis wesentliche Grundlagen für die ärztliche Therapieentscheidung dar. Die Anwendung von ASS + Clopidogrel bzw. ASS + Prasugrel zur Therapie des akuten Koronarsyndroms (NSTEMI und STEMI) entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und stellt somit den Therapiestandard dar. Die Zulassungsbehörden FDA und EMA haben nach jeweils eingehender Prüfung unabhängig voneinander Prasugrel zur Therapie des akuten Koronarsyndroms (instabile Angina, NSTEMI und STEMI) zugelassen. Auch das britische NICE erkennt die Daten für Prasugrel an und empfiehlt Prasugrel gerade bei der Therapie des STEMI.

C. Nachweis eines Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation

In der Gesamtpopulation (NSTEMI + STEMI) der indikationsrelevanten Zielpopulation wurde nach dem behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen unter Prasugrel + ASS in Analogie zur NSTEMI-AKS-Patientengruppe eine ca. 30%ige Reduktion in der Häufigkeit der „nicht-tödlichen Herzinfarkte“ beobachtet, i.e. 366 Ereignissen unter Clopidogrel + ASS standen 235 Ereignisse unter Prasugrel + ASS gegenüber. Die Ereignisrate wurde durch Prasugrel + ASS demzufolge um absolute 2,47% gesenkt. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS – über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen – zu einer statistisch signifikant geringeren Anzahl an Stentthrombosen führte.

Hinsichtlich dieser beiden patientenrelevanten Endpunkte zeigte die Auswertung der Gesamtpopulation der TRITON-Studie einen vergleichbaren, statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Prasugrel + ASS. Über den gesamten Verlauf der Studie wurde die Anzahl der „nicht-tödlichen Herzinfarkte“ und Stentthrombosen unter der Kombinationstherapie von Prasugrel + ASS statistisch signifikant reduziert.

Fazit:

Basierend auf den Resultaten der vom IQWiG initiierten Zusatzauswertung zur TRITON-Studie liegt ein Beleg vor für einen Zusatz-Nutzen der Kombinationsbehandlung von Prasugrel mit ASS gegenüber einer Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit und ohne ST-Streckenhebung über den behandlungsrelevanten Zeitraum von 360 Tagen. Dieser Beleg ergibt sich aus der Reduktion von „nicht-tödlichen Herzinfarkten“ in der indikationsrelevanten Zielpopulation.

D. NSTEMI

D.1 Nicht-tödliche Myokardinfarkte

Im Vorbericht des IQWiG wird die in der TRITON-Studie angewandte Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte kritisch diskutiert. Hierauf wurde in Abschnitt B.2 ausführlich eingegangen. Im Vorbericht heißt es zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten abschließend: „Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz für nicht-tödliche Myokardinfarkte, deren Diagnose

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

Im Rahmen einer vom IQWiG geforderten Zusatzauswertung wurde auf nicht-tödliche Myokardinfarkte die folgende Definition angewendet (Abweichungen von der im Studienbericht genannten Definition sind fett markiert), in die nur solche peri-interventionellen Infarkte eingingen, die mit einer klinischen Symptomatik oder mit EKG-Veränderungen verbunden waren:

- a. ST = Definition wie im Studienbericht angegeben.
- b. Spont = spontane MI – CK-MB oder Troponin > ULN, UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Strecken-Abweichung \geq 1 mm in einer oder mehr **Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation**.
- c. P = PCI – CK-MB > 3x ULN in mind. 2 Proben nach der PCI oder CK-MB > 5x ULN in einer Probe, falls es sich um die letzte verfügbare Probe handelt und \geq 12 Stunden nach der PCI entnommen wurde **UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Strecken-Abweichung \geq 1 mm in einer oder mehr Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation**.
- d. C = koronare Bypassoperation (CABG) – CK-MB > 10x ULN in einer Probe nach der CABG UND eines der folgenden Kriterien: thorakaler Ischämieschmerz (oder Angina-Äquivalent) \geq 20 Minuten Dauer oder ST-Strecken-Abweichung \geq 1 mm in einer oder mehr Ableitungen oder hämodynamische Dekompensation.
- e. Neu aufgetretene Q-Zacke (Definition wie im Studienbericht angegeben).

Bei Anwendung dieser Definition ergeben sich hinsichtlich des bis Tag 360 aufgetretenen kombinierten primären Endpunktes sowie der bis dahin aufgetretenen nicht-tödlichen Myokardinfarkte in der Zulassungspopulation die folgenden TRITON-Studienergebnisse:

Tabelle 10: TRITON Studienergebnisse auf Basis der MI Definition gemäß IQWiG

Endpunkte	Patientenpopulation	Prasugrel			Clopidogrel			Summe			HR (95% CI)	p-Wert
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall	IA/NSTEMI	3969	110	(2,77)	3969	158	(3,98)	7938	268	(3,38)	0,691 (0,542, 0,881)	0,027
	STEMI	1452	50	(3,44)	1414	69	(4,88)	2866	119	(4,15)	0,698 (0,485, 1,005)	0,0517
	Alle AKS	5421	160	(2,95)	5383	227	(4,22)	10804	387	(3,58)	0,693 (0,566, 0,848)	0,0004
Nicht-tödlicher MI	IA/NSTEMI	3969	52	(1,31)	3969	96	(2,42)	7938	148	(1,86)	0,538 (0,384, 0,754)	0,0003
	STEMI	1452	20	(1,38)	1414	37	(2,62)	2866	57	(1,99)	0,521 (0,303, 0,898)	0,0169
	Alle AKS	5421	72	(1,33)	5383	133	(2,47)	10804	205	(1,90)	0,534 (0,401, 0,711)	<0001

Erklärung: % ist der Prozentsatz der randomisierten Probanden, die den spezifischen Endpunkt erreichten. HR und unter Anwendung des proportionalen Cox-Hazard-Modells berechnetes zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall. Die zweiseitigen p-Werte basieren auf einem Logrank-Test, mit dem die Verteilung des ereignisfreien Überlebens von Prasugrel und Clopidogrel verglichen wurde. Die klinische Präsentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, wurde bei der Analyse aller AKS-Probanden als Stratifikationsfaktor verwendet.

Es zeigte sich also, dass nicht-tödliche Myokardinfarkte bis Tag 360 in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS auch dann signifikant reduziert waren, wenn eine abgeänderte Definition von Myokardinfarkten angewandt wurde.

Ferner wird im Vorbericht des IQWiG angemerkt, dass eine weitere Auswertung von nicht-tödlichen Myokardinfarkten fehlt. Es sollten zusätzlich jene nicht-tödlichen Myokardinfarkte ausgewertet werden, die durch die behandelnden Ärzte innerhalb der Zulassungspopulation bei Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI nach einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten klinisch diagnostiziert wurden. Die folgende Tabelle enthält die ausstehende Auswertung:

Tabelle 11: TRITON Studienergebnisse auf Basis der Investigator Reported Events (IRE)

Endpunkte	Patientenpopulation	Prasugrel			Clopidogrel			Summe			HR (95% KI)	p-Wert
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall	IA/NSTEMI	3969	120	(3,02)	3969	176	(4,43)	7938	296	(3,73)	0,677 (0,537, 0,854)	0,0009
	STEMI	1452	47	(3,24)	1414	75	(5,30)	2866	122	(4,26)	0,602 (0,418, 0,867)	0,0059
	Alle AKS	5421	167	(3,08)	5383	251	(4,66)	10804	418	(3,87)	0,654 (0,538, 0,796)	<0001
Nicht-tödlicher MI	IA/NSTEMI	3969	77	(1,94)	3969	119	(3,00)	7938	196	(2,47)	0,644 (0,483, 0,857)	0,0024
	STEMI	1452	24	(1,65)	1414	40	(2,83)	2866	64	(2,23)	0,578 (0,348, 0,958)	0,0314
	Alle AKS	5421	101	(1,86)	5383	159	(2,95)	10804	260	(2,41)	0,627 (0,488, 0,804)	0,0002

Erklärung: % ist der Prozentsatz der randomisierten Probanden, die den spezifischen Endpunkt erreichten. HR und unter Anwendung des proportionalen Cox-Hazard-Modells berechnetes zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall. Die zweiseitigen p-Werte basieren auf einem Logrank-Test, mit dem die Verteilung des ereignisfreien Überlebens von Prasugrel und Clopidogrel verglichen wurde. Die klinische Präsentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, wurde bei der Analyse aller AKS-Probanden als Stratifikationsfaktor verwendet.

Aus dieser Auswertung wird deutlich, dass auch die nicht-tödlichen Myokardinfarkte, die bis zum Tag 360 in der Zulassungspopulation durch die behandelnden Ärzte erhoben wurden, in der Prasugrel + ASS-Gruppe im Vergleich zur Clopidogrel + ASS-Gruppe signifikant reduziert wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse von ärztlich diagnostizierten Myokardinfarkten bis zum Tag 360 befinden sich im Einklang mit den Ergebnissen der zentralen Adjudizierung.

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich ein substantieller, statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 12) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den in der gesamten Studienpopulation bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Ausprägung in der NSTEMI-AKS Patientengruppe in der indikationsrelevanten Zielpopulation.

Tabelle 12: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – 30 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	169/3969 (4,26%)	236/3969 (5,95%)	0,711 [0,583-0,866]; <0,001	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	40/3969 (1,01%)	63/3969 (1,59%)	0,633 [0,426, 0,941]; 0,0224	Tabelle C2 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	20/3969 (0,50%)	48/3969 (1,21%)	0,415 [0,247, 0,700]; 0,0007	Tabelle A2 in der Zu- satzauswertung 2

Ebenso wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödliche Herzinfarkte“ in der NSTEMI-AKS Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 13) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den im Zeitraum bis 30 Tagen bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des bereits initial ausgeprägten Effekts.

Tabelle 13: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTEMI-AKS, Randomisierung – 360 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	245/3969 (6,17%)	342/3969 (8,62%)	0,708 [0,601-0,834]; <0,001	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	77/3969 (1,94%)	119/3969 (3,00%)	0,644 [0,483, 0,857]; 0,0024	Tabelle C3 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	52/3969 (1,31%)	96/3969 (2,42%)	0,538 [0,384, 0,754]; 0,0003	Tabelle A1 in der Zu- satzauswertung 2

Auch am Studienende wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden für „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der NSTEMI-AKS Patientengruppe (Tabelle 14) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf die im Zeitraum bis 360 Tagen bereits beobachtete 30%ige Reduktion in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des nach 30 und 360 Tagen beobachteten Effekts.

Tabelle 14: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit NSTE-AKS, Randomisierung – Studienende

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	251/3969 (6,32%)	354/3969 (8,92%)	0,700 [0,596, 0,823]; <0,001	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	80/3969 (2,02%)	126/3969 (3,17%)	0,632 [0,478, 0,836]; 0,0012	Tabelle C1 in der Zu- satzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	55/3969 (1,39%)	103/3969 (2,60%)	0,531 [0,383, 0,737]; 0,0001	Tabelle A3 in der Zu- satzauswertung 2

Fazit:

In die Definition von Myokardinfarkten, die in der TRITON-Studie angewandt wurde, gingen klinische Symptomatik, EKG-Parameter sowie die CK-MB als Biomarker ein. Im Vorbericht des IQWiG wird die klinische Relevanz der nach dieser Definition erhobenen nicht-tödlichen Myokardinfarkte in Zweifel gezogen, weil in TRITON peri-interventionelle Infarkte auf der Basis definierter CK-MB-Erhöhungen diagnostiziert wurden. Wenn in eine alternative Definition von Myokardinfarkten nur solche peri-interventionellen Infarkte eingehen, bei denen CK-MB-Erhöhungen mit EKG-Veränderungen oder einer klinischen Symptomatik verbunden waren, so ergibt sich hieraus ebenfalls eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte bis zum Tag 360 in der Zulassungspopulation unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS. Auch jene bis zum Tag 360 in der Zulassungspopulation aufgetretenen nicht-tödlichen Myokardinfarkte, die durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert wurden (IRE), waren in der Prasugrel + ASS-Gruppe im Vergleich zur Clopidogrel + ASS-Gruppe signifikant reduziert. Da somit alle im Vorbericht genannten Einschränkungen wegfallen, gilt ein patientenrelevanter Zusatznutzen von Prasugrel als belegt. Dieser Beleg ist auch konsistent mit dem vom G-BA am 17.06.2010 beschlossenen Therapiehinweis.

D.2 Neoplasien als schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis

Bezüglich Neoplasien weist Tabelle 26 des Vorberichts¹⁸ in keiner der Analysen in der Zulassungspopulation einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aus. Dem „FDA Summary Review“⁷ ist zu entnehmen, dass die Literatur zu präklinischen in-vitro-Studien sowie die Daten der in-vivo-Studien sehr sorgfältig analysiert wurden. Abschließend vertraten das Team zur Bewertung von Pharmakologie und Toxikologie sowie das Executive Carcinogenicity Advisory Committee die Auffassung, dass keine Evidenz für eine Prasugrel-assoziierte Häufung von malignen Tumoren (weder hepatisch noch extra-hepatisch) vorliegt, und die Ergebnisse wurden als beruhigend eingeschätzt. Bezüglich der klinischen Daten der TRITON-Studie wurden ebenfalls ausgiebige Analysen durchgeführt. Diese ergaben, dass neu entdeckte Tumoren bei den Patienten bei Studienaufnahme wahrscheinlich bereits bestanden hatten und dass die Studiendauer nicht ausreichte, um wirklich neue Tumoren zu entdecken, die also aufgrund von Karzinogenese entstanden wären.

Weiter kommt die FDA zu dem Schluss, dass alle Tumorarten einschließlich nichtmelanotischer Hauttumoren berücksichtigt werden müssten, wenn nicht von Karzinogenität sondern von Tumorstimulation auszugehen wäre. Bei Berücksichtigung aller Tumorarten ist mit einem relativen Risiko von 1,2 kein signifikanter Unterschied von

Prasugrel gegenüber Clopidogrel nachweisbar. Die Daten der derzeit laufenden TRILOGY AKS-Studie (NCT00699998; clinicaltrials.gov) werden zu dieser Frage weitere Informationen liefern.¹ Laut Bericht der EFIENT-Begutachtung der EMA wurden 19 Fälle von Kolonkarzinomen unter der Therapie mit Prasugrel berichtet. Von diesen wurden 10 Fälle im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen nach gastrointestinalen Blutungsereignissen diagnostiziert. Auf der Grundlage dieses Ergebnisses schlussfolgert die Zulassungsbehörde, dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten diagnostiziert wurden, die mit Prasugrel behandelt wurden, weil mit dieser Therapie eine erhöhte Blutungsrate assoziiert ist.⁹

Fazit:

Hinsichtlich Neoplasien besteht in der Zulassungspopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach sorgfältigen umfangreichen Auswertungen durch die Zulassungsbehörden FDA und EMA kann aus den vorliegenden präklinischen und klinischen Daten weder Kanzerogenität noch Tumorstimulation durch Prasugrel geschlossen werden. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten erkannt wurden, die mit Prasugrel behandelt wurden, weil in dieser Gruppe vermehrt diagnostische Maßnahmen aufgrund von gastrointestinalen Blutungsereignissen durchgeführt wurden.

D.3 Fazit NSTEMI

Die TRITON-Studie zeigte hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ in der Zulassungspopulation von Patienten mit NSTEMI-AKS bereits nach 30 Tagen einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Prasugrel mit ASS – entsprechend einer absoluten Senkung der Ereignisrate von 2,39%. Innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS im Hinblick auf nicht-tödliche Myokardinfarkte gefunden. Die Anzahl der nicht-tödlichen Myokardinfarkte reduzierte sich unter Prasugrel + ASS nach 360 Tagen um 97 gegenüber Clopidogrel + ASS, und die Ereignisrate wurde absolut um 2,45% gesenkt. Daraus ergibt sich, dass der Nutzen der Therapie mit Prasugrel + ASS, d.h. Vermeidung „nicht-tödlicher Herzinfarkte“, über den gesamten Zeitraum der zugelassenen Behandlung erhalten blieb und sogar kontinuierlich zunahm. Zusatzauswertungen mit Anwendung einer geänderten Definition nicht-tödlicher Myokardinfarkte, die bei den peri-interventionellen Myokardinfarkten EKG-Veränderungen oder klinische Symptome mit einbeziehen, oder auf der Basis der von den behandelnden Ärzten erhobenen Myokardinfarkte sind im Vergleich zum Gesamtergebnis konsistent.

Auf der Schadensseite wurde bei den Patienten mit NSTEMI-AKS in der Zulassungspopulation für die „schwerwiegenden unerwünschten Blutungen“ nach behandlungsrelevanten 360 Tagen eine statistisch signifikante Erhöhung der Ereignisrate unter Prasugrel + ASS um absolut 1,38% im Vergleich zu Clopidogrel + ASS festgestellt. Hinsichtlich Neoplasien besteht in der Zulassungspopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach sorgfältigen umfangreichen Auswertungen durch die Zulassungsbehörden kommen weder FDA noch EMA zu dem Schluss, dass hierbei ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Prasugrel vorliegt. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass Kolonkarzinome häufiger bei Patienten erkannt wurden, die mit Prasugrel behandelt wurden, weil in dieser Grup-

pe vermehrt diagnostische Maßnahmen aufgrund von gastrointestinalen Blutungsereignissen durchgeführt wurden.

Wenn nun die absolute Risikozunahme von 1,43% (bezogen auf „schwerwiegende unerwünschte Blutungen“ über die behandlungsrelevante Zeit von 360 Tagen) der absoluten Risikoabnahme (bezogen auf „nicht-tödliche Herzinfarktereignisse“ über die behandlungsrelevante Zeit von 360 Tagen) von 2,45% gegenüber gestellt wird, zeigt sich in der NSTEMI-AKS-Patientengruppe der Zulassungspopulation neben der numerischen Überlegenheit zugunsten von Prasugrel + ASS in Bezug auf die Anzahl der vermiedenen, patientenrelevanten Herzinfarkte, ein effektiver Nutzen von 1,02%. Dieser effektive Nutzen ist bereits nach 30 Behandlungstagen (1,12%) deutlich sichtbar und bleibt über den gesamten behandlungsrelevanten Zeitraum unverändert erhalten.

E. STEMI

E.1 ASS Monotherapie

Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht auf der Seite - vi - und der Seite 84 zu dem Schluss, dass für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden müsse, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliege. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lägen nicht vor.

Die Ergebnisse für die STEMI-Patientengruppe sind vom IQWiG daher nur im Anhang C auf den Seiten 119 – 141 dargestellt und nicht für den Nutznachweis von Prasugrel berücksichtigt worden.

Im Abschlussbericht des IQWiG vom 28.01.2009 zu „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ (A04-01B) kommt das IQWiG für die STEMI Indikation allerdings zu folgendem Schluss:

„Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS im Rahmen der stationären Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung. Dieser Beleg ergibt sich aus der Reduktion der Re-Myokardinfarktrate. Dazu wird am Schluss dieses Abschnitts folgendes ergänzt: Studien, in denen Patienten primär mit einer PCI behandelt wurden, wurden nicht identifiziert. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen und Schaden bei Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention unterschiedlich sind.“

D. h. also, ein Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und ASS wird vom IQWiG zumindest im Rahmen der stationären Behandlung anerkannt. Wenn nun ein Beleg für den Nutzen von Prasugrel mit ASS gegenüber einer Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit STEMI bei primärer PCI über den zugelassenen Behandlungszeitraum von 360 Tagen in der indikationsrelevanten Zielpopulation vorliegt, muss dieser Beleg auch für einen indirekten Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber ASS Monotherapie gelten. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen (und Schaden) auch bei einem direkten Vergleich (aus ethischen Gründen nicht durchführbar) unterschiedlich wären. Zudem ist unserer Ansicht nach

Aspirin beim NSTEMI und STEMI nur als Teil der Standardtherapie zugelassen. Somit ist die Monotherapie mit Aspirin in diesen Indikationen off-label und der vom GBA geforderte Vergleich nicht angemessen.

Der primären PCI kommt als dominanter Therapieform im deutschen Versorgungskontext eine besondere Bedeutung zu.

Zudem ist hervorzuheben, dass die aktuellen Leitlinien bei STEMI-Patienten eine primäre PCI so früh wie möglich, und spätestens innerhalb der ersten 2 Stunden empfehlen, was der Anwendung von Prasugrel in einer Kombinationstherapie mit ASS durch den schnellen Wirkungseintritt einen klaren Vorteil bringt und eine Diskussion über den Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis bei STEMI obsolet erscheinen lässt.^{9, 24}

Weiterhin sind allgemein anerkannte medizinische Erkenntnisse mit dem Ausschluss der STEMI-Daten nicht berücksichtigt, wir verweisen daher an dieser Stelle auf unsere Stellungnahme zum Berichtsplan und wiederholen die wichtigsten Aspekte:

- Ca. 80% der Koronarinterventionen in Deutschland schließen heute eine Stentimplantation ein
- Die duale antithrombozytäre Therapie ist in den aktuellen Leitlinien verankert.²⁴ In Deutschland erhobene Registerdaten (APTOR) belegen, dass die geltenden Leitlinien auf breiter Basis umgesetzt werden (97% der AKS PCI Patienten erhalten eine duale plättchenhemmende Therapie, d. h. eine Kombination aus ASS und Thienopyridin)

Der geforderte Vergleich von Prasugrel + ASS vs. ASS mono muss konsequent abgelehnt werden und somit sind die TRITON-TIMI-38-Daten für Patienten mit STEMI in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

E.2 Zeitlicher Verlauf der Risikoreduktion bei STEMI Patienten

Das IQWiG stellt unter Punkt 6.4 in seinem Vorbericht auf Seite 96 fest, dass im Unterschied zu den Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI die maximale Risikoreduktion bei Patienten mit STEMI schon nach 30 Tagen praktisch vollständig erreicht sei.

Hierzu ist prinzipiell Folgendes anzumerken: Die TRITON-Studie war auf den Nachweis von Wirksamkeitsunterschieden nach drei Tagen (Akutphase) und zu Studienende (Langzeittherapie) ausgelegt. Weitere Tag-30-Analysen waren nicht präspezifiziert und müssen dementsprechend sehr vorsichtig interpretiert werden.

In TRITON wurde der Vorteil von Prasugrel hinsichtlich des primären Endpunktes über den gesamten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten. In der STEMI-Population trennen sich in der Akutphase zu Beginn der Behandlung die Kurven des primären Endpunkts sehr weit auf (deutliche Überlegenheit von Prasugrel), nach 30 Tagen verlaufen die Kurven im Wesentlichen parallel. Somit bleibt der in der frühen Phase durch Prasugrel erzielte Nutzen, über die weitere Studienphase erhalten. Sowohl für die STEMI- als auch für die NSTEMI/UA-Untergruppe gilt, dass gemäß Studienprotokoll nur die Erstereignisse gezählt wurden, nicht aber Zweit- und weitere Folgeereignisse nach einem nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Detailanalyse von Murphy et al. ergab zusätzlich zu der publizierten signifi-

kanten Reduktion an Erstereignissen eine jeweils signifikante Reduktion der Folgeereignisse und der Gesamtzahl an primären Endpunktereignissen ($p < 0,001$) für alle Vergleiche Prasugrel vs. Clopidogrel.¹¹

Der o. g. Bemerkung des IQWiG ist folgendes hinzuzufügen: auch wenn eine hohe Risikoreduktion mit Prasugrel bereits nach 30 Tagen erreicht ist, gibt es keine medizinisch-wissenschaftliche Daten, die belegen oder auch nur die Annahme stützen, dass nach einer Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel 30 Tage nach PCI (oder zu einem anderen Zeitpunkt) die bis dahin beobachtete Wirksamkeit (Plättchenhemmung) anhält und das niedrigere Level an ischämischen Ereignissen beibehalten werden kann.. Im Gegenteil, Daten aus der PRINCIPLE TIMI 44 Studie bei elektiven PCI Patienten zeigen einen deutlichen Anstieg der Thrombozytenreaktivität nach Umstellung von Prasugrel (10mg) auf Clopidogrel, obwohl Clopidogrel in einer erhöhten Dosierung (150mg) verabreicht wurde.

Die Berücksichtigung der Ergebnisse für die Gruppe der Patienten mit STEMI in der TRITON-TIMI 38-Studie ist für den Nutznachweis von Prasugrel erforderlich und hier entsprechend – unter Anwendung der IQWiG Methode (post hoc-Analysen, indikationsrelevante Zielpopulation) – dargestellt.

E.3 Wirksamkeit

E.3.1 Gesamtmortalität

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Prasugrel im Hinblick auf das Zielkriterium „Gesamtmortalität“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen. Nach 360 Tagen und bis zum Studienende wurde ein numerischer Unterschied zugunsten von Prasugrel als konsistenter positiver Trend beobachtet.

E.3.2 Vaskulär bedingte Mortalität

Unter vaskulären Todesfällen werden kardiale Todesfälle (tödlich verlaufende Herzinfarkte, plötzlicher Herztod und andere kardiale Todesfälle, sofern sie nicht dezidiert nicht-vaskulärer Genese sind), zerebrale Todesfälle (tödliche verlaufende ischämische Insulte und zerebrale Blutungen), tödliche Blutungen sowie alle weiteren Todesfälle zusammengefasst, bei denen eine vaskuläre Ursache nicht ausgeschlossen werden kann. Es gab einen Trend zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Prasugrel im Hinblick auf das Zielkriterium „CV Mortalität“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30, 360 Tagen und bei Studienende.

E.3.3 Nicht-tödlicher Herzinfarkt

Für alle untersuchten Zeiträume, 30, 360 Tage und Studienende, wurde unter Prasugrel + ASS in Analogie zur NSTEMI-AKS-Patientengruppe eine statistisch signifikante Reduktion in der Häufigkeit der „nicht-tödlichen Herzinfarkte“ beobachtet. Über den gesamten Verlauf der Studie wurde die Anzahl der nicht-tödlichen Herzinfarkte unter der Kombinationstherapie von

Prasugrel mit ASS um insgesamt 46 reduziert, was einer absoluten Senkung um 2,68% gleichkam.

Auch am Studienende wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden für „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe. Dieser Unterschied ist auf die im Zeitraum bis 360 Tage bereits beobachteten 30%igen Reduktion in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des nach 30 und 360 Tagen beobachteten Effekts.

Wie schon unter Punkt D.1 dargestellt, wurde die statistisch signifikante Reduktion der nicht-tödlichen Myokardinfarkte auch mit der vom IQWiG geforderten Definition für die Patienten mit STEMI in der indikationsrelevanten Zielpopulation beobachtet. Wir weisen an dieser Stelle nochmals darauf hin, dass dieser konsistente Effekt mit der vom IQWiG geforderten Definition sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die NSTEMI und STEMI-Patientengruppen sogar noch stärker ausgeprägt ist, als mit der ursprünglichen MI-Definition laut TRITON-Studienplan. Dies ist konsistent mit dem vom G-BA beschlossenen Therapiehinweis,

E.3.3.1 Nicht-tödlicher Herzinfarkt STEMI Zielpopulation

In der indikationsrelevanten Zielpopulation der TRITON-TIMI-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums von 30 Tagen (Tabelle 15) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den in der gesamten Studienpopulation bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen.

Tabelle 15: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 30 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	69/1452 (4,75%)	101/1414 (7,14%)	0,660 [0,486-0,896]; 0,007	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	9/1452 (0,62%)	25/1414 (1,77%)	0,348 [0,163, 0,747]; 0,0045	Tabelle C2 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	8/1452 (0,55%)	22/1414 (1,56%)	0,353 [0,157, 0,792]; 0,0083	Tabelle A2 in der Zusatzauswertung 2

Ebenso wurde in der indikationsrelevanten „Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe innerhalb des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen (Tabelle 16) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den im Zeitraum bis 30 Tagen bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des bereits initial ausgeprägten Effekts.

Tabelle 16: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – 360 Tage)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	90/1452 (6,20%)	124/1414 (8,77%)	0,698 [0,532-0,916]; 0,009	Tabelle 4.6 in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	24/1452 (1,65%)	40/1414 (2,83%)	0,578 [0,348, 0,958]; 0,0314	Tabelle C3 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	20/1452 (1,38%)	37/1414 (2,62%)	0,521 [0,303, 0,898]; 0,0169	Tabelle A1 in der Zusatzauswertung 2

Auch am Studienende wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden für „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ in der STEMI-Patientengruppe (Tabelle 17) **unabhängig von der gewählten Definition für den „nicht-tödlichen Herzinfarkt“**. Dieser Unterschied ist auf den im Zeitraum bis 360 Tage bereits beobachteten ca. 30%igen Reduktion in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen und zeigt eine zu erwartende Fortsetzung des nach 30 und 360 Tagen beobachteten Effekts.

Tabelle 17: Zielkriterium „nicht-tödlicher Herzinfarkt“ (Patienten mit STEMI, Randomisierung – Studienende)

Studie TRITON-TIMI	Prasugrel + ASS n/N (%)	Clopidogrel + ASS n/N (%)	HR [95%- KI]; p-Wert	Datenquelle
Definition MI gemäß CEC	94/1452 (6,47%)	126/1414 (8,91%)	0,717 [0,549, 0,937]; 0,014	Tabelle 4.6. in der Zusatzauswertung 1
Investigator reported events (IRE)	26/1452 (1,79%)	43/1414 (3,04%)	0,581 [0,357, 0,946]; 0,0271	Tabelle C1 in der Zusatzauswertung 2
Definition MI gemäß IQWiG	22/1452 (1,5 2%)	39/1414 (2,76%)	0,544 [0,322, 0,917]; 0,0202	Tabelle A3 in der Zusatzauswertung 2

E.3.4 „Urgent target vessel revascularization“ (UTVR)

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel gefunden im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „urgent target vessel revascularization“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb des Zeitraums von 30 Tagen. Dieser Unterschied ist auf den in der gesamten Studienpopulation bereits beobachteten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse zurückzuführen. Dieser Effekt setzt sich als substantieller Trend zugunsten von Prasugrel nach 360 Tagen ($p=0,051$) und bei Studienende ($p=0,056$) fort.

E.3.5 Nicht-tödlicher Schlaganfall

Für das prädefinierte Zielkriterium „nicht-tödlicher Schlaganfall“ der STEMI-Patientengruppe wurde innerhalb des Zeitraums von 30 Tagen ein positiver Trend bzw. numerischer Unterschied zugunsten von Prasugrel gesehen. Nach 360 Tagen als auch bis zum Studienende hat sich der nach 30 Tagen beobachtete Trend zugunsten von Prasugrel nicht bestätigt.

E.3.6 Rehospitalisierung

Zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „recurrent ischemia requiring hospitalization“ der STEMI-Patientengruppe wurde innerhalb des zusätzlich ausgewerteten Zeitraums von 30 Tagen kein Unterschied in den Behandlungsgruppen gefunden. Nach 360 Tagen betrug die Rehospitalisierungsrate in dem Prasugrel-Arm 1,5% und 2,2% im Clopidogrel Behandlungsarm, bei Studienende betrug diese Raten 1,6% (Prasugrel) vs. 2,6% (Clopidogrel).

E.4 Sicherheit

E.4.1 Lebensbedrohende Blutungen

Im Behandlungskollektiv der STEMI-Patienten wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie gefunden, sowohl im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „life threatening bleeding events“ innerhalb der zusätzlich ausgewerteten Zeiträume von 30, 90, 180 und 270 Tagen, als auch des behandlungsrelevanten Zeitraums von 360 Tagen und bis zum Studienende.

E.4.2 Tödliche Blutungen/Intrakranielle Blutungen

Die geringe Anzahl an fatalen und intrakraniellen Blutungen erlaubte keine statistische Auswertung. Es wurde somit auch kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf die nicht prädefinierten Zielkriterien „fatal bleeding events und intracranial bleeding“ innerhalb der zusätzlich ausgewerteten Zeiträume von 30, 90, 180, 270 und 360 Tagen als auch bis zum Studienende.

E.4.3 Schwerwiegende „TIMI major“ und nicht schwerwiegende „TIMI minor“ Blutungen

Es wurde kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf die prädefinierten Zielkriterien „TIMI major bleeding events“ und „TIMI minor bleeding events“ der STEMI-Patientengruppe innerhalb der zusätzlich ausgewerteten Zeiträume über 30, 90, 180, 270, 360 Tage und bis zum Studienende.

E.4.4 Gesamtrate behandlungsassoziierter UE und Gesamtrate schwerwiegender UE

Es wurde kein Unterschied gefunden für die indikationsrelevante Zielpopulation zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf die Zielkriterien „Gesamtrate behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse“ (TEAE) und Gesamtrate schwerwiegender UE (SAE) der STEMI-Patientengruppe innerhalb des berichteten Zeitraums „während der ersten 30 Tage“ als auch während des behandlungsrelevanten Zeitraums über 360 Tage und bis zum Studienende.

E.4.5 Blutungen als UE/Blutungen als SUE

In der indikationsrelevanten Zielpopulation wurde kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf das prädefinierte Zielkriterium „serious adverse bleeding events“ der STEMI-Patientengruppe für die ersten 30 Tage. Nach 360 Tagen war der Unterschied bei beiden Zielkriterien zuungunsten von Prasugrel statistisch signifikant unterschiedlich. Bei Studienende zeigte sich dies auch für Blutungen als UE, Blutungen als SUE waren im Prasugrel-Arm bei 4,7% der Patienten verzeichnet worden, für Clopidogrel betrug die Rate 3,4%.

E.4.6 Neoplasien als SUE und Studienabbrüche wegen UEs

Es wurde kein Unterschied gefunden zwischen den Behandlungsgruppen der TRITON-TIMI-Studie im Hinblick auf das nicht prädefinierte Zielkriterium „Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ der STEMI-Patientengruppe und des prädefinierten Zielkriteriums „Studienabbrüche wegen UEs“ innerhalb des berichteten Zeitraums von 360 Tagen als auch bis zum Studienende.

E.4.7 Fazit STEMI

Die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden ergibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel bei Patienten mit STEMI in der indikationsrelevanten Zielpopulation für die gesamte Studiendauer, der bei der Nutzenbewertung von Prasugrel berücksichtigt werden muss. Der Zusatznutzen von Prasugrel in der Patientengruppe mit STEMI ist belegt. Wichtige, klinisch relevante und prädefinierte Endpunkte wie z. B. die Rate an Stent-Thrombosen sind hierbei allerdings aufgrund der Anwendung der IQWiG Methodik noch gar nicht berücksichtigt worden. Dies trifft auch auf den patientenrelevanten Endpunkt „Morbidity und Mortalität nach einem überlebten Endpunktereignis (Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse)“ zu, der weder bei der Gruppe der STEMI Patienten noch bei der Gruppe der Patienten mit instabiler Angina/NSTEMI Berücksichtigung fand. Die vom IQWiG selbst definierte Vorgehensweise zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen wird hier ignoriert, was sich auch in der fehlenden Berücksichtigung des Diabetes Mellitus als Komorbidität bestätigt.

F. Gesamtfazit

F.1 Instabile Angina Pectoris und NSTEMI

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

Der wissenschaftliche Ausschuss der EMA hat Wirksamkeit und Nutzen von EFIENT bewertet. Grundlage der Nutzenbewertung war dabei maßgeblich TRITON als pivotale Studie. Die TRITON-TIMI-38-Studie erfüllt alle Kriterien einer pivotalen Studie und muss deshalb auch im Sinne der Ausführungen im Methodenpapier 3.0 des IQWiG als alleinige Grundlage für die Feststellung eines (Zusatz-)Nutzens herangezogen werden. IQWiG und G-BA können nicht ohne Verstoß gegen die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts zur Bin-

dungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung den aus wissenschaftlich-fachlicher Sicht anerkannten und belegten (Zusatz-) Nutzen infrage stellen.

Die vom IQWiG verwendete Methodik der Metaanalyse unter Heranziehung von Daten aus einer Dosisfindungsstudie verbietet sich darüber hinaus auch deswegen, weil hier keine Trennung der Endpunkte nach Indikationen (STEMI, NSTEMI) erfolgte.

Die allein für die Bewertung relevante TRITON-Studie zeigt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel hinsichtlich der Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten wie Myokardinfarkten, Schlaganfällen und dringlichen Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Zusatzauswertungen unter Verwendung verschiedener MI-Definitionen erbringen weitere Belege für die klinische Relevanz der Reduktion von Myokardinfarkten für die Zulassungspopulation. Landmarkanalysen zeigen, dass eine überlegene Wirksamkeit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis besteht.

In der Zulassungspopulation ergibt ein numerischer Vergleich des belegten Zusatznutzens mit dem Risiko eines möglichen Schadens aufgrund häufiger auftretender, unerwünschter Blutungen einen positiven effektiven Nutzen, der bereits nach 30 Behandlungstagen auftritt und über den gesamten Behandlungszeitraum anhält. Hinsichtlich Neoplasien besteht in der Zulassungspopulation kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für bestimmte andere Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem geringen Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel in einer niedrigeren Erhaltungsdosis zugelassen (5 mg), für die keine für eine Bewertung relevanten Studiendaten vorliegen.

F.2 STEMI

Der vom IQWiG geforderte direkte Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist abzulehnen. Die duale Plättcheninhibition mit ASS und einem Thienopyridin stellt vor allem nach PCI mit Stentimplantation (in der TRITON-Studie erhielten 94% der Patienten mindestens einen koronaren Stent) auch für Patienten mit STEMI den heutigen leitlinienempfohlenen Therapiestandard dar. Daher ist die TRITON-Studie, in der bei den Patienten mit STEMI Prasugrel + ASS mit Clopidogrel + ASS verglichen wurde, auch bezüglich der STEMI-Patienten für die Nutzenbewertung von Prasugrel heranzuziehen.

Die Bewertung unter Heranziehung von Daten der TRITON-Studie führt auch in der indikationsrelevanten Zielpopulation für Patienten mit STEMI zum Beleg eines Zusatznutzens über die gesamte Behandlungsdauer und zum Beleg eines positiven effektiven Nutzens in der numerischen Gegenüberstellung von belegtem Nutzen und möglichem Schaden. Der positive effektive Nutzen resultiert auf der Nutzenseite aus der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte wie nicht-tödlich verlaufende Herzinfarkte sowie ein Gesamtmortalitätsvorteil von 0,8 % absolut (RRR 51 %) nach 30 Tagen, von 0,7 % (RRR31 %) nach 360 Tagen und 0,5 % absolutem Unterschied (RRR 16 %) bei Studienende, welcher trotz niedriger Gesamtmortalität (< 3 %) durch Prasugrel erreicht werden konnte.

Schlussfolgerung

Der Zusatznutzen von Prasugrel in der dualen Behandlung mit ASS ist im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit AKS belegt, und zwar sowohl bei Patienten mit instabiler Angina /NSTEMI als auch bei solchen mit STEMI.

Literaturverzeichnis

- ¹ European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. ASSESSMENT REPORT FOR Efient. Doc.Ref.: EMEA/117561/2009
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000984/human_med_000756.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#, (20.04.2011)
- ² Cannon CP. et al., American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-2130
- ³ Wiviott SD. et al., Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRIal to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006;152:627-635
- ⁴ Prasad A, Herrmann J., Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-464
- ⁵ Herrmann J., Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26:2493-2519
- ⁶ Cavallini C. et al., Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005;26:1494-1498
- ⁷ Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; summary review; part 1-13[online]. 09.01.2009,
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000_SumR.pdf, (20.04.2011)
- ⁸ Roe MT. et. al., Creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:313-321
- ⁹ Wijns W. et al., Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Eur Heart J*. 2010, (20):2501-55
- ¹⁰ Smith PK. et. al., Mortality Benefit with Prasugrel in TRITON – TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting(CABG) Cohort: Risk Adjusted Retrospective Data Analysis. *Circulation* 2010;122:A10881
- ¹¹ Murphy SA. et. al.,: Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2008 Oct; 29(20):2473-9
- ¹² Wenaweser P. et. al.: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome, *Eur Heart J*, 2005; 26: 1180-7

-
- ¹³ Iakovou I., et. al., , Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126-2130
- ¹⁴ Cutlip DE., Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001; 103: 1967-1971
- ¹⁵ NICE Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention, 2009 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf>, (20.04.2011)
- ¹⁶ Wiviott SD., et. al., Greater Clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, *Circulation*, 2008, 118 (16):1626-36
- ¹⁷ IQWiG: **Allgemeine Methoden**, Version 3.0 vom 27.05.2008, https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf, (20.04.2011)
- ¹⁸ IQWiG: Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), https://www.iqwig.de/download/A09-02_Vorbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf, 20.04.2011
- ¹⁹ Thomas D., Giugliano RP., Management of ST-segment elevation myocardial infarction: Comparison of the updated guidelines from North America and Europe. *Am Heart J* 2009;158:695-705
- ²⁰ Van de Werf F., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945
- ²¹ Wright RS., et. al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable/Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction(Updating the 2007 Guideline) : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*. 2011
- ²² Kushner FG., et. al., 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205-2241
- ²³ National Institute for Health and Clinical Excellence, TA182 Acute coronary syndrome - prasugrel:guidance, 2010, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf>, (20.04.2011)
- ²⁴ Silber S. et. al., *Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI)*, Kardiologie 2010, Springer Verlag

Table 4.6. Number and Percentage of Subjects Reaching the Secondary Efficacy Endpoint of Nonfatal MI Through 30 Days, 360 Days, and End of Study, CEC Adjudicated All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c
		N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)		
Nonfatal MI At 30 Days	UA/NSTEMI	3969	169	(4.26)	3969	236	(5.95)	7938	405	(5.10)	0.711(0.583, 0.866)	<0.001
	STEMI	1452	69	(4.75)	1414	101	(7.14)	2866	170	(5.93)	0.660(0.486, 0.896)	0.007
	All ACS	5421	238	(4.39)	5383	337	(6.26)	10804	575	(5.32)	0.695(0.589, 0.821)	<0.001
Nonfatal MI At 360 Days	UA/NSTEMI	3969	245	(6.17)	3969	342	(8.62)	7938	587	(7.39)	0.708(0.601, 0.834)	<0.001
	STEMI	1452	90	(6.20)	1414	124	(8.77)	2866	214	(7.47)	0.698(0.532, 0.916)	0.009
	All ACS	5421	335	(6.18)	5383	466	(8.66)	10804	801	(7.41)	0.705(0.613, 0.811)	<0.001
Nonfatal MI At End of Study	UA/NSTEMI	3969	251	(6.32)	3969	354	(8.92)	7938	605	(7.62)	0.700(0.596,0.823)	<0.001
	STEMI	1452	94	(6.47)	1414	126	(8.91)	2866	220	(7.68)	0.717(0.549,0.937)	0.014
	All ACS	5421	345	(6.36)	5383	480	(8.92)	10804	825	(7.64)	0.705(0.614,0.809)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number remaining in study at 30-days, n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Source: Q8761, Q8680, Q7285 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES]

**Table 5.71. Number and Percentage of Subjects Reaching the Endpoint of Nonfatal MI from Randomization Through 30 Days
CEC Adjudicated - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose
All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke**

Subgroup Variable	Subject Population	Subgroup Value	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c	Interaction p-value ^d
			N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)			
Timing of Loading Dose Relative to Index PCI	UA/NSTEMI	Pre-PCI	986	53	(5.38)	949	52	(5.48)	1935	105	(5.43)	0.981 (0.669, 1.438)	0.922	0.032 ^e
		>=6	92	7	(7.61)	70	8	(11.43)	162	15	(9.26)	0.652 (0.236, 1.797)	0.404	
		< 6	894	46	(5.15)	879	44	(5.01)	1773	90	(5.08)	1.028 (0.680, 1.555)	0.894	
		During PCI	2901	113	(3.90)	2915	170	(5.83)	5816	283	(4.87)	0.663 (0.523, 0.841)	<0.001	
		First Wire in To Last Wire Out	762	34	(4.46)	748	48	(6.42)	1510	82	(5.43)	0.690 (0.445, 1.071)	0.096	
		Last Wire Out To Leaving Cath Lab	1151	49	(4.26)	1151	64	(5.56)	2302	113	(4.91)	0.765 (0.527, 1.109)	0.156	
		Leaving Cath Lab to 1h Later	988	30	(3.04)	1016	58	(5.71)	2004	88	(4.39)	0.525 (0.338, 0.816)	0.004	
		Post-PCI	37	2	(5.41)	34	9	(26.47)	71	11	(15.49)	0.186 (0.040, 0.864)	0.016	

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel within the subgroup. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^d Two-sided interaction p-value tests equality of hazard ratios across specified nonoverlapping subgroups obtained via Cox proportional hazards model with terms treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^e p-value is based on Pre-PCI, During PCI, and Post-PCI.

Source: Q8938 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES]
T_NFMI_TT_LD_OPT30_ALL(.SAS,.TBL), QUINTILES (US) 19-AUG-2010 11:06

1

**Table 5.71. Number and Percentage of Subjects Reaching the Endpoint of Nonfatal MI from Randomization Through 30 Days
CEC Adjudicated - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose
All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke (continued)**

Subgroup Variable	Subject Population	Subgroup Value	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c	Interaction p-value ^d
			N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)			
	STEMI	Pre-PCI	396	26	(6.57)	367	28	(7.63)	763	54	(7.08)	0.865 (0.507, 1.475)	0.594	NE
		>=6	12	1	(8.33)	5	2	(40.00)	17	3	(17.65)	(,)	NE	
		< 6	384	25	(6.51)	362	26	(7.18)	746	51	(6.84)	0.913 (0.527, 1.580)	0.744	
		During PCI	993	41	(4.13)	980	72	(7.35)	1973	113	(5.73)	0.555 (0.378, 0.815)	0.002	
		First Wire in To Last Wire Out	204	11	(5.39)	188	14	(7.45)	392	25	(6.38)	0.717 (0.326, 1.580)	0.408	
		Last Wire Out To Leaving Cath Lab	379	14	(3.69)	363	35	(9.64)	742	49	(6.60)	0.375 (0.202, 0.698)	0.001	
		Leaving Cath Lab to 1h Later	410	16	(3.90)	429	23	(5.36)	839	39	(4.65)	0.723 (0.382, 1.369)	0.316	
		Post-PCI	12	1	(8.33)	14	0		26	1	(3.85)	(,)	NE	

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel within the subgroup. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^d Two-sided interaction p-value tests equality of hazard ratios across specified nonoverlapping subgroups obtained via Cox proportional hazards model with terms treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^e p-value is based on Pre-PCI, During PCI, and Post-PCI.

Source: Q8938 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES]
T_NFMI_TT_LD_OPT30_ALL(.SAS,.TBL), QUINTILES (US) 19-AUG-2010 11:06

2

**Table 5.71. Number and Percentage of Subjects Reaching the Endpoint of Nonfatal MI from Randomization Through 30 Days
CEC Adjudicated - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose
All Randomized Subjects <75 Years Old, ≥60kg, and No History of TIA/Stroke (continued)**

Subgroup Variable	Subject Population	Subgroup Value	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI) ^b	p-value ^c	Interaction p-value ^d
			N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)	N	n	(% ^a)			
	All ACS	Pre-PCI	1382	79	(5.72)	1316	80	(6.08)	2698	159	(5.89)	0.940 (0.689, 1.283)	0.697	0.047 ^e
		>=6	104	8	(7.69)	75	10	(13.33)	179	18	(10.06)	0.519 (0.202, 1.331)	0.165	
		< 6	1278	71	(5.56)	1241	70	(5.64)	2519	141	(5.60)	0.985 (0.708, 1.370)	0.928	
		During PCI	3894	154	(3.95)	3895	242	(6.21)	7789	396	(5.08)	0.631 (0.515, 0.772)	<0.001	
		First Wire in To Last Wire Out	966	45	(4.66)	936	62	(6.62)	1902	107	(5.63)	0.697 (0.474, 1.022)	0.063	
		Last Wire Out To Leaving Cath Lab	1530	63	(4.12)	1514	99	(6.54)	3044	162	(5.32)	0.624 (0.455, 0.855)	0.003	
		Leaving Cath Lab to 1h Later	1398	46	(3.29)	1445	81	(5.61)	2843	127	(4.47)	0.581 (0.405, 0.834)	0.003	
		Post-PCI	49	3	(6.12)	48	9	(18.75)	97	12	(12.37)	0.287 (0.078, 1.062)	0.046	

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.

^a % is percentage of randomized subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint.

^b HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.

^c Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel within the subgroup. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^d Two-sided interaction p-value tests equality of hazard ratios across specified nonoverlapping subgroups obtained via Cox proportional hazards model with terms treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

^e p-value is based on Pre-PCI, During PCI, and Post-PCI.

Source: Q8938 [S:\SAS\LILLY\PRASUGREL\LIA35072100\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES]
T_NFMI_TT_LD_OPT30_ALL(.SAS,.TBL), QUINTILES (US) 19-AUG-2010 11:06

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_A1****Number and Percentage of Subjects Reaching Secondary and Other Efficacy Endpoints Through 360 Days
German MI definition - All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	110	(2.77)	3969	158	(3.98)	7938	268	(3.38)	0.691 (0.542, 0.881)	0.0027
	STEMI	1452	50	(3.44)	1414	69	(4.88)	2866	119	(4.15)	0.698 (0.485, 1.005)	0.0517
	All ACS	5421	160	(2.95)	5383	227	(4.22)	10804	387	(3.58)	0.693 (0.566, 0.848)	0.0004
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	52	(1.31)	3969	96	(2.42)	7938	148	(1.86)	0.538 (0.384, 0.754)	0.0003
	STEMI	1452	20	(1.38)	1414	37	(2.62)	2866	57	(1.99)	0.521 (0.303, 0.898)	0.0169
	All ACS	5421	72	(1.33)	5383	133	(2.47)	10804	205	(1.90)	0.534 (0.401, 0.711)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_A2****Number and Percentage of Subjects Reaching Secondary and Other Efficacy Endpoints Through 30 Days****German MI definition - All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	40	(1.01)	3969	65	(1.64)	7938	105	(1.32)	0.613 (0.413, 0.908)	0.0138
	STEMI	1452	23	(1.58)	1414	49	(3.47)	2866	72	(2.51)	0.454 (0.277, 0.745)	0.0013
	All ACS	5421	63	(1.16)	5383	114	(2.12)	10804	177	(1.64)	0.544 (0.400, 0.740)	<.0001
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	20	(0.50)	3969	48	(1.21)	7938	68	(0.86)	0.415 (0.247, 0.700)	0.0007
	STEMI	1452	8	(0.55)	1414	22	(1.56)	2866	30	(1.05)	0.353 (0.157, 0.792)	0.0083
	All ACS	5421	28	(0.52)	5383	70	(1.30)	10804	98	(0.91)	0.395 (0.255, 0.613)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_A3****Number and Percentage of Subjects Reaching Secondary and Other Efficacy Endpoints****German MI definition - All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	121	(3.05)	3969	168	(4.23)	7938	289	(3.64)	0.715 (0.566, 0.904)	0.0047
	STEMI	1452	55	(3.79)	1414	72	(5.09)	2866	127	(4.43)	0.736 (0.518, 1.045)	0.0851
	All ACS	5421	176	(3.25)	5383	240	(4.46)	10804	416	(3.85)	0.721 (0.594, 0.876)	0.0010
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	55	(1.39)	3969	103	(2.60)	7938	158	(1.99)	0.531 (0.383, 0.737)	0.0001
	STEMI	1452	22	(1.52)	1414	39	(2.76)	2866	61	(2.13)	0.544 (0.322, 0.917)	0.0202
	All ACS	5421	77	(1.42)	5383	142	(2.64)	10804	219	(2.03)	0.535 (0.405, 0.706)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_B5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days****German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	9	(0.91)	949	11	(1.16)	1935	20	(1.03)	0.790 (0.327, 1.905)	0.5982
>= 6	UA/NSTEMI	92	1	(1.09)	70	3	(4.29)	162	4	(2.47)		
< 6	UA/NSTEMI	894	8	(0.89)	879	8	(0.91)	1773	16	(0.90)	0.987 (0.370, 2.629)	0.9789
During PCI	UA/NSTEMI	2901	11	(0.38)	2915	35	(1.20)	5816	46	(0.79)	0.315 (0.160, 0.620)	0.0004
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	3	(0.39)	748	9	(1.20)	1510	12	(0.79)	0.325 (0.088, 1.200)	0.0757
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	4	(0.35)	1151	12	(1.04)	2302	16	(0.70)	0.333 (0.107, 1.033)	0.0453
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	4	(0.40)	1016	14	(1.38)	2004	18	(0.90)	0.293 (0.096, 0.889)	0.0211
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	0	(0.00)	34	1	(2.94)	71	1	(1.41)		
Pre-PCI	STEMI	396	3	(0.76)	367	7	(1.91)	763	10	(1.31)	0.398 (0.103, 1.538)	0.1662
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	3	(0.78)	362	7	(1.93)	746	10	(1.34)	0.405 (0.105, 1.567)	0.1755
During PCI	STEMI	993	4	(0.40)	980	15	(1.53)	1973	19	(0.96)	0.262 (0.087, 0.788)	0.0103
First wire in to last wire out	STEMI	204	1	(0.49)	188	1	(0.53)	392	2	(0.51)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	1	(0.26)	363	10	(2.75)	742	11	(1.48)	0.095 (0.012, 0.741)	0.0051
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	2	(0.49)	429	4	(0.93)	839	6	(0.72)		
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	12	(0.87)	1316	18	(1.37)	2698	30	(1.11)	0.635 (0.306, 1.318)	0.2189
>= 6	All ACS	104	1	(0.96)	75	3	(4.00)	179	4	(2.23)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_B5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days****German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	11	(0.86)	1241	15	(1.21)	2519	26	(1.03)	0.712 (0.327, 1.550)	0.3894
During PCI	All ACS	3894	15	(0.39)	3895	50	(1.28)	7789	65	(0.83)	0.299 (0.168, 0.532)	<.0001
First wire in to last wire out	All ACS	966	4	(0.41)	936	10	(1.07)	1902	14	(0.74)	0.387 (0.121, 1.234)	0.0957
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	5	(0.33)	1514	22	(1.45)	3044	27	(0.89)	0.222 (0.084, 0.587)	0.0009
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	6	(0.43)	1445	18	(1.25)	2843	24	(0.84)	0.343 (0.136, 0.863)	0.0172
Post-PCI	All ACS	49	0	(0.00)	48	1	(2.08)	97	1	(1.03)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup,
n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock

IQWIG_042011_B6

Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days

German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	13	(1.32)	949	26	(2.74)	1935	39	(2.02)	0.482 (0.248, 0.939)	0.0282
>= 6	UA/NSTEMI	92	3	(3.26)	70	4	(5.71)	162	7	(4.32)		
< 6	UA/NSTEMI	894	10	(1.12)	879	22	(2.50)	1773	32	(1.80)	0.449 (0.212, 0.947)	0.0308
During PCI	UA/NSTEMI	2901	38	(1.31)	2915	68	(2.33)	5816	106	(1.82)	0.558 (0.375, 0.830)	0.0035
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	9	(1.18)	748	16	(2.14)	1510	25	(1.66)	0.547 (0.242, 1.237)	0.1411
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	17	(1.48)	1151	27	(2.35)	2302	44	(1.91)	0.626 (0.341, 1.149)	0.1273
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	12	(1.21)	1016	25	(2.46)	2004	37	(1.85)	0.492 (0.247, 0.980)	0.0394
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	1	(2.70)	34	1	(2.94)	71	2	(2.82)		
Pre-PCI	STEMI	396	5	(1.26)	367	10	(2.72)	763	15	(1.97)	0.461 (0.158, 1.350)	0.1476
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	5	(1.30)	362	10	(2.76)	746	15	(2.01)	0.470 (0.161, 1.376)	0.1585
During PCI	STEMI	993	14	(1.41)	980	25	(2.55)	1973	39	(1.98)	0.547 (0.284, 1.052)	0.0663
First wire in to last wire out	STEMI	204	3	(1.47)	188	2	(1.06)	392	5	(1.28)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	4	(1.06)	363	12	(3.31)	742	16	(2.16)	0.314 (0.101, 0.972)	0.0338
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	7	(1.71)	429	11	(2.56)	839	18	(2.15)	0.662 (0.257, 1.709)	0.3909
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	18	(1.30)	1316	36	(2.74)	2698	54	(2.00)	0.476 (0.271, 0.839)	0.0086
>= 6	All ACS	104	3	(2.88)	75	4	(5.33)	179	7	(3.91)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

**H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock
IQWIG_042011_B6**

Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days

German MI definition - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	15	(1.17)	1241	32	(2.58)	2519	47	(1.87)	0.456 (0.247, 0.841)	0.0099
During PCI	All ACS	3894	52	(1.34)	3895	93	(2.39)	7789	145	(1.86)	0.555 (0.395, 0.779)	0.0006
First wire in to last wire out	All ACS	966	12	(1.24)	936	18	(1.92)	1902	30	(1.58)	0.642 (0.309, 1.333)	0.2305
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	21	(1.37)	1514	39	(2.58)	3044	60	(1.97)	0.528 (0.310, 0.897)	0.0163
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	19	(1.36)	1445	36	(2.49)	2843	55	(1.93)	0.544 (0.312, 0.948)	0.0292
Post-PCI	All ACS	49	1	(2.04)	48	1	(2.08)	97	2	(2.06)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup,
n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011
Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output
Output: Date output generated: 15APR11 18:34
Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock
IQWIG_042011_CI

Number and Percentage of Subjects Reaching Efficacy Endpoints from Randomization Through Study End
Investigator Reported Events All randomised subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	130	(3.28)	3969	186	(4.69)	7938	316	(3.98)	0.695 (0.555, 0.869)	0.0013
	STEMI	1452	51	(3.51)	1414	78	(5.52)	2866	129	(4.50)	0.628 (0.441, 0.894)	0.0091
	All ACS	5421	181	(3.34)	5383	264	(4.90)	10804	445	(4.12)	0.675 (0.558, 0.815)	<.0001
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	80	(2.02)	3969	126	(3.17)	7938	206	(2.60)	0.632 (0.478, 0.836)	0.0012
	STEMI	1452	26	(1.79)	1414	43	(3.04)	2866	69	(2.41)	0.581 (0.357, 0.946)	0.0271
	All ACS	5421	106	(1.96)	5383	169	(3.14)	10804	275	(2.55)	0.619 (0.485, 0.789)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011
Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output
Output: Date output generated: 15APR11 18:34
Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock
IQWIG_042011_C2

Number and Percentage of Subjects Reaching Efficacy Endpoints from Randomization Through 30 Days
Investigator Reported Events All randomised subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	57	(1.44)	3969	78	(1.97)	7938	135	(1.70)	0.728 (0.517, 1.024)	0.0674
	STEMI	1452	20	(1.38)	1414	51	(3.61)	2866	71	(2.48)	0.379 (0.226, 0.635)	0.0001
	All ACS	5421	77	(1.42)	5383	129	(2.40)	10804	206	(1.91)	0.588 (0.444, 0.780)	0.0002
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	40	(1.01)	3969	63	(1.59)	7938	103	(1.30)	0.633 (0.426, 0.941)	0.0224
	STEMI	1452	9	(0.62)	1414	25	(1.77)	2866	34	(1.19)	0.348 (0.163, 0.747)	0.0045
	All ACS	5421	49	(0.90)	5383	88	(1.63)	10804	137	(1.27)	0.551 (0.389, 0.781)	0.0007

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011
Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output
Output: Date output generated: 15APR11 18:34
Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_C3**

**Number and Percentage of Subjects Reaching Efficacy Endpoints from Randomization Through 360 Days
Investigator Reported Events All randomised subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke**

Endpoints	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
CV Death, Non-Fatal MI, or Non-Fatal Stroke	UA/NSTEMI	3969	120	(3.02)	3969	176	(4.43)	7938	296	(3.73)	0.677 (0.537, 0.854)	0.0009
	STEMI	1452	47	(3.24)	1414	75	(5.30)	2866	122	(4.26)	0.602 (0.418, 0.867)	0.0059
	All ACS	5421	167	(3.08)	5383	251	(4.66)	10804	418	(3.87)	0.654 (0.538, 0.796)	<.0001
Non-Fatal MI	UA/NSTEMI	3969	77	(1.94)	3969	119	(3.00)	7938	196	(2.47)	0.644 (0.483, 0.857)	0.0024
	STEMI	1452	24	(1.65)	1414	40	(2.83)	2866	64	(2.23)	0.578 (0.348, 0.958)	0.0314
	All ACS	5421	101	(1.86)	5383	159	(2.95)	10804	260	(2.41)	0.627 (0.488, 0.804)	0.0002

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number randomised,
n = number of subjects reaching the specified endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	18	(1.83)	949	16	(1.69)	1935	34	(1.76)	1.088 (0.555, 2.134)	0.8055
>= 6	UA/NSTEMI	92	3	(3.26)	70	3	(4.29)	162	6	(3.70)		
< 6	UA/NSTEMI	894	15	(1.68)	879	13	(1.48)	1773	28	(1.58)	1.141 (0.543, 2.398)	0.7274
During PCI	UA/NSTEMI	2901	21	(0.72)	2915	45	(1.54)	5816	66	(1.13)	0.467 (0.278, 0.784)	0.0031
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	5	(0.66)	748	11	(1.47)	1510	16	(1.06)	0.443 (0.154, 1.276)	0.1211
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	10	(0.87)	1151	14	(1.22)	2302	24	(1.04)	0.713 (0.317, 1.606)	0.4120
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	6	(0.61)	1016	20	(1.97)	2004	26	(1.30)	0.306 (0.123, 0.763)	0.0071
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	0	(0.00)	34	1	(2.94)	71	1	(1.41)		
Pre-PCI	STEMI	396	2	(0.51)	367	6	(1.63)	763	8	(1.05)		
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	2	(0.52)	362	6	(1.66)	746	8	(1.07)		
During PCI	STEMI	993	6	(0.60)	980	18	(1.84)	1973	24	(1.22)	0.327 (0.130, 0.823)	0.0125
First wire in to last wire out	STEMI	204	1	(0.49)	188	2	(1.06)	392	3	(0.77)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	3	(0.79)	363	12	(3.31)	742	15	(2.02)	0.237 (0.067, 0.839)	0.0151
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	2	(0.49)	429	4	(0.93)	839	6	(0.72)		
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	20	(1.45)	1316	22	(1.67)	2698	42	(1.56)	0.872 (0.476, 1.598)	0.6573
>= 6	All ACS	104	3	(2.88)	75	3	(4.00)	179	6	(3.35)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E5****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 30 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	17	(1.33)	1241	19	(1.53)	2519	36	(1.43)	0.876 (0.455, 1.685)	0.6904
During PCI	All ACS	3894	27	(0.69)	3895	63	(1.62)	7789	90	(1.16)	0.426 (0.272, 0.669)	0.0001
First wire in to last wire out	All ACS	966	6	(0.62)	936	13	(1.39)	1902	19	(1.00)	0.446 (0.170, 1.174)	0.0930
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	13	(0.85)	1514	26	(1.72)	3044	39	(1.28)	0.489 (0.251, 0.952)	0.0315
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	8	(0.57)	1445	24	(1.66)	2843	32	(1.13)	0.342 (0.153, 0.760)	0.0058
Post-PCI	All ACS	49	0	(0.00)	48	1	(2.08)	97	1	(1.03)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup,
n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data.
% is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint.
HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model.
Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel.
Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock**IQWIG_042011_E6****Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days**

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
Pre-PCI	UA/NSTEMI	986	25	(2.54)	949	32	(3.37)	1935	57	(2.95)	0.756 (0.448, 1.276)	0.2937
>= 6	UA/NSTEMI	92	5	(5.43)	70	4	(5.71)	162	9	(5.56)		
< 6	UA/NSTEMI	894	20	(2.24)	879	28	(3.19)	1773	48	(2.71)	0.707 (0.398, 1.254)	0.2334
During PCI	UA/NSTEMI	2901	50	(1.72)	2915	85	(2.92)	5816	135	(2.32)	0.587 (0.414, 0.833)	0.0025
First wire in to last wire out	UA/NSTEMI	762	15	(1.97)	748	19	(2.54)	1510	34	(2.25)	0.769 (0.391, 1.514)	0.4461
Last wire out to leaving cath lab	UA/NSTEMI	1151	22	(1.91)	1151	34	(2.95)	2302	56	(2.43)	0.644 (0.376, 1.100)	0.1044
Leaving cath lab to 1h later	UA/NSTEMI	988	13	(1.32)	1016	32	(3.15)	2004	45	(2.25)	0.415 (0.218, 0.790)	0.0057
Post-PCI	UA/NSTEMI	37	1	(2.70)	34	1	(2.94)	71	2	(2.82)		
Pre-PCI	STEMI	396	6	(1.52)	367	8	(2.18)	763	14	(1.83)	0.689 (0.239, 1.985)	0.4872
>= 6	STEMI	12	0	(0.00)	5	0	(0.00)	17	0	(0.00)		
< 6	STEMI	384	6	(1.56)	362	8	(2.21)	746	14	(1.88)	0.702 (0.244, 2.024)	0.5109
During PCI	STEMI	993	17	(1.71)	980	29	(2.96)	1973	46	(2.33)	0.572 (0.315, 1.042)	0.0643
First wire in to last wire out	STEMI	204	2	(0.98)	188	4	(2.13)	392	6	(1.53)		
Last wire out to leaving cath lab	STEMI	379	8	(2.11)	363	14	(3.86)	742	22	(2.96)	0.537 (0.225, 1.280)	0.1542
Leaving cath lab to 1h later	STEMI	410	7	(1.71)	429	11	(2.56)	839	18	(2.15)	0.663 (0.257, 1.711)	0.3926
Post-PCI	STEMI	12	0	(0.00)	14	0	(0.00)	26	0	(0.00)		
Pre-PCI	All ACS	1382	31	(2.24)	1316	40	(3.04)	2698	71	(2.63)	0.742 (0.464, 1.187)	0.2115
>= 6	All ACS	104	5	(4.81)	75	4	(5.33)	179	9	(5.03)		

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

H7T-MC-TAAL (TRITON) - Final data lock

IQWIG_042011_E6

Number and Percentage of Subjects Reaching Nonfatal MI Through 360 Days

Investigator reported events - Subgroup Analysis by Time of Loading Dose Relative to Index PCI All Randomized Subjects <75 Years Old, >=60kg, and No History of TIA/Stroke

Timing of Loading Dose	Subject Population	Prasugrel			Clopidogrel			Total			HR (95% CI)	p-value
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
< 6	All ACS	1278	26	(2.03)	1241	36	(2.90)	2519	62	(2.46)	0.706 (0.426, 1.169)	0.1735
During PCI	All ACS	3894	67	(1.72)	3895	114	(2.93)	7789	181	(2.32)	0.583 (0.431, 0.789)	0.0004
First wire in to last wire out	All ACS	966	17	(1.76)	936	23	(2.46)	1902	40	(2.10)	0.714 (0.381, 1.336)	0.2892
Last wire out to leaving cath lab	All ACS	1530	30	(1.96)	1514	48	(3.17)	3044	78	(2.56)	0.612 (0.388, 0.965)	0.0330
Leaving cath lab to 1h later	All ACS	1398	20	(1.43)	1445	43	(2.98)	2843	63	(2.22)	0.478 (0.281, 0.812)	0.0052
Post-PCI	All ACS	49	1	(2.04)	48	1	(2.08)	97	2	(2.06)		

Abbreviations: CI = confidence interval, HR = hazard ratio, N = number of subjects in the specified subgroup, n = number of subjects within the specified subgroup reaching the primary endpoint, NE = not evaluated due to insufficient data. % is percentage of randomized subjects reaching the specified endpoint. HR and two-sided 95% CI derived using Cox proportional hazards model. Two-sided p-values are based on a log-rank test comparing event free survival distributions of Prasugrel and Clopidogrel. Clinical presentation, UA/NSTEMI vs. STEMI, was used as a stratification factor in analysis involving All ACS subjects.

Program: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / iqwig_04_2011

Output Location: Home / lillyce / prd / ly640315 / h7t_mc_taal / final / programs_stat / tfl_output

Output: Date output generated: 15APR11 18:34

Output: iqwig_04_2011.rtf

Nachreichung zur Erörterung am 26.05.2011

Tabelle 1: Anzahl und Prozent der UA/NSTEMI Patienten mit Blutungen (CABG oder non-CABG)
Indikationsrelevante Zielpopulation, behandelt mit mindestens einer Dosis Studienmedikation

Endpunkt	Zeitpunkt	Prasugrel + ASS n/N (% ¹)	Clopidogrel + ASS n/N (% ¹)	HR [95%- KI] ² ; (p-Wert) ³
TIMI Major Bleeding	30 Tage	30/3956 (0,76%)	23/3941 (0,58%)	1,301 [0,756; 2,240]; (p=0,341)
	360 Tage	70/3956 (1,77%)	58/3941 (1,47%)	1,209 [0,854; 1,712]; (p=0,283)
	Studienende	76/3956 (1,92%)	59/3941 (1,50%)	1,293 [0,920; 1,817]; (p=0,137)
TIMI Major oder Minor Bleeding	30 Tage	77/3956 (1,95%)	51/3941 (1,29%)	1,510 [1,060; 2,151]; (p=0,022)
	360 Tage	139/3956 (3,51%)	104/3941 (2,64%)	1,343 [1,042; 1,731]; (p=0,022)
	Studienende	150/3956 (3,79%)	107/3941 (2,72%)	1,411 [1,101; 1,808]; (p=0,006)
TIMI Minor Bleeding	30 Tage	47/3956 (1,19%)	28/3941 (0,71%)	1,677 [1,050; 2,678]; (p=0,029)
	360 Tage	72/3956 (1,82%)	49/3941 (1,24%)	1,474 [1,025; 2,119]; (p=0,035)
	Studienende	78/3956 (1,97%)	51/3941 (1,29%)	1,537 [1,080; 2,187]; (p=0,016)
TIMI Life Threatening Bleeding	30 Tage	16/3956 (0,40%)	11/3941 (0,28%)	1,450 [0,673; 3,124]; (p=0,340)
	360 Tage	40/3956 (1,01%)	28/3941 (0,71%)	1,432 [0,883; 2,321]; (p=0,143)
	Studienende	44/3956 (1,11%)	28/3941 (0,71%)	1,577 [0,982; 2,533]; (p=0,057)
TIMI Fatal Bleeding	30 Tage	2/3956 (0,05%)	1/3941 (0,03%)	-- ⁴
	360 Tage	5/3956 (0,13%)	2/3941 (0,05%)	-- ⁴
	Studienende	6/3956 (0,15%)	2/3941 (0,05%)	-- ⁴
Intracranial Bleeding	30 Tage	1/3956 (0,03%)	2/3941 (0,05%)	-- ⁴
	360 Tage	6/3956 (0,15%)	11/3941 (0,28%)	0,547 [0,202; 1,480]; (p=0,228)
	Studienende	8/3956 (0,20%)	11/3941 (0,28%)	0,731 [0,294; 1,818]; (p=0,499)

Datenquellen: Q8774, Q8779, Q8778, Q8775, Q8776, Q8777

Indikationsrelevante Zielpopulation: <75 Jahre, ≥60 kg, no history of TIA/Stroke

¹ % ist der Prozentsatz der behandelten Patienten, die diesen spezifischen Endpunkt erreicht haben

² Hazard Ratio (HR) und 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) basierend auf Cox Proportional Hazard Modell

³ 2-seitige p-Werte basierend auf logrank-Test (Vergleich event free survival distribution von Prasugrel und Clopidogrel)

⁴ keine Berechnung, da zu geringe Anzahl an Ereignissen

Tabelle 2: Anzahl und Prozent der STEMI Patienten mit Blutungen (CABG oder non-CABG)
Indikationsrelevante Zielpopulation, behandelt mit mindestens einer Dosis Studienmedikation

Endpunkt	Zeitpunkt	Prasugrel + ASS n/N (% ¹)	Clopidogrel + ASS n/N (% ¹)	HR [95%- KI] ² ; (p-Wert) ³
TIMI Major Bleeding	30 Tage	13/1434 (0,91%)	13/1396 (0,93%)	0,972 [0,451; 2,096]; (p=0,942)
	360 Tage	30/1434 (2,09%)	19/1396 (1,36%)	1,531 [0,862; 2,720]; (p=0,143)
	Studienende	32/1434 (2,23%)	19/1396 (1,36%)	1,633 [0,926; 2,880]; (p=0,087)
TIMI Major oder Minor Bleeding	30 Tage	32/1434 (2,23%)	34/1396 (2,44%)	0,914 [0,564; 1,481]; (p=0,715)
	360 Tage	55/1434 (3,84%)	46/1396 (3,30%)	1,159 [0,783; 1,714]; (p=0,460)
	Studienende	58/1434 (4,04%)	48/1396 (3,44%)	1,170 [0,798; 1,715]; (p=0,419)
TIMI Minor Bleeding	30 Tage	19/1434 (1,32%)	22/1396 (1,58%)	0,839 [0,454; 1,550]; (p=0,574)
	360 Tage	27/1434 (1,88%)	28/1396 (2,01%)	0,934 [0,550; 1,584]; (p=0,800)
	Studienende	28/1434 (1,95%)	30/1396 (2,15%)	0,903 [0,540; 1,511]; (p=0,698)
TIMI Life Threatening Bleeding	30 Tage	10/1434 (0,70%)	5/1396 (0,36%)	1,944 [0,665; 5,689]; (p=0,216)
	360 Tage	17/1434 (1,19%)	9/1396 (0,64%)	1,834 [0,817; 4,113]; (p=0,135)
	Studienende	20/1434 (1,39%)	9/1396 (0,64%)	2,155 [0,981; 4,732]; (p=0,050)
TIMI Fatal Bleeding	30 Tage	0/1434 (0,00%)	1/1396 (0,07%)	-- ⁴
	360 Tage	0/1434 (0,00%)	2/1396 (0,14%)	-- ⁴
	Studienende	2/1434 (0,14%)	2/1396 (0,14%)	-- ⁴
Intracranial Bleeding	30 Tage	0/1434 (0,00%)	1/1396 (0,07%)	-- ⁴
	360 Tage	0/1434 (0,00%)	2/1396 (0,14%)	-- ⁴
	Studienende	1/1434 (0,07%)	2/1396 (0,14%)	-- ⁴

Datenquellen: Q8768, Q8773, Q8772, Q8769, Q8770, Q8771

Indikationsrelevante Zielpopulation: <75 Jahre, ≥60 kg, no history of TIA/Stroke

¹ % ist der Prozentsatz der behandelten Patienten, die diesen spezifischen Endpunkt erreicht haben

² Hazard Ratio (HR) und 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) basierend auf Cox Proportional Hazard Modell

³ 2-seitige p-Werte basierend auf logrank-Test (Vergleich event free survival distribution von Prasugrel und Clopidogrel)

⁴ keine Berechnung, da zu geringe Anzahl an Ereignissen

Tabelle 3: Anzahl und Prozent aller Patienten (UA/NSTEMI und STEMI) mit Blutungen (CABG oder non-CABG) Indikationsrelevante Zielpopulation, behandelt mit mindestens einer Dosis Studienmedikation

Endpunkt	Zeitpunkt	Prasugrel + ASS n/N (% ¹)	Clopidogrel + ASS n/N (% ¹)	HR [95%- KI] ² ; (p-Wert) ³
TIMI Major Bleeding	30 Tage	43/5390 (0,80%)	36/5337 (0,67%)	1,181 [0,758; 1,839]; (p=0,460)
	360 Tage	100/5390 (1,86%)	77/5337 (1,44%)	1,290 [0,958; 1,736]; (p=0,092)
	Studienende	108/5390 (2,00%)	78/5337 (1,46%)	1,377 [1,029; 1,842]; (p=0,031)
TIMI Major oder Minor Bleeding	30 Tage	109/5390 (2,02%)	85/5337 (1,59%)	1,270 [0,956; 1,686]; (p=0,098)
	360 Tage	194/5390 (3,60%)	150/5337 (2,81%)	1,286 [1,039; 1,591]; (p=0,020)
	Studienende	208/5390 (3,86%)	155/5337 (2,90%)	1,336 [1,085; 1,644]; (p=0,006)
TIMI Minor Bleeding	30 Tage	66/5390 (1,22%)	50/5337 (0,94%)	1,306 [0,904; 1,885]; (p=0,154)
	360 Tage	99/5390 (1,84%)	77/5337 (1,44%)	1,276 [0,947; 1,718]; (p=0,108)
	Studienende	106/5390 (1,97%)	81/5337 (1,52%)	1,299 [0,973; 1,735]; (p=0,075)
TIMI Life Threatening Bleeding	30 Tage	26/5390 (0,48%)	16/5337 (0,30%)	1,606 [0,861; 2,993]; (p=0,133)
	360 Tage	57/5390 (1,06%)	37/5337 (0,69%)	1,531 [1,012; 2,315]; (p=0,042)
	Studienende	64/5390 (1,19%)	37/5337 (0,69%)	1,719 [1,147; 2,577]; (p=0,008)
TIMI Fatal Bleeding	30 Tage	2/5390 (0,04%)	2/5337 (0,04%)	-- ⁴
	360 Tage	5/5390 (0,09%)	4/5337 (0,07%)	-- ⁴
	Studienende	8/5390 (0,15%)	4/5337 (0,07%)	1,979 [0,596; 6,571]; (p=0,256)
Intracranial Bleeding	30 Tage	1/5390 (0,02%)	3/5337 (0,06%)	-- ⁴
	360 Tage	6/5390 (0,11%)	13/5337 (0,24%)	0,461 [0,175; 1,214]; (p=0,108)
	Studienende	9/5390 (0,17%)	13/5337 (0,24%)	0,692 [0,296; 1,619]; (p=0,393)

Datenquellen: Q8762, Q8767, Q8766, Q8763, Q8764, Q8765

Indikationsrelevante Zielpopulation: <75 Jahre, ≥60 kg, no history of TIA/Stroke

¹ % ist der Prozentsatz der behandelten Patienten, die diesen spezifischen Endpunkt erreicht haben

² Hazard Ratio (HR) und 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) basierend auf Cox Proportional Hazard Modell

³ 2-seitige p-Werte basierend auf logrank-Test (Vergleich event free survival distribution von Prasugrel und Clopidogrel); der Faktor UA/NSTEMI vs. STEMI wurde als Stratifizierungsfaktor in das Modell aufgenommen

⁴ keine Berechnung, da zu geringe Anzahl an Ereignissen

A 1.3 Novartis Pharma GmbH

Autoren:

Handrock, Renate, Dr.

Melzer, Nima, Dr.

Sieder, Christian

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zum IQWiG-Vorbericht A09-02:

„Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Ad Seite 27-28, 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Das IQWiG bezieht sich in seiner Nutzenbewertung bei der Evaluation der TRITON-Ergebnisse fast ausschließlich auf die Zulassungspopulation, einer Subgruppe der TRITON-Studienpopulation, die die (zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch unbekannt) Kriterien der Zulassung erfüllte. Die Rationale der Zulassungsbehörden für eine Einschränkung der in die Zulassungsstudien eingeschlossenen Patientenpopulation liegt in der Regel darin, dass sie für die Zulassungspopulation ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis erwarten. Daher sind die auf der Gesamtpopulation beruhenden Studienergebnisse als eher konservative Abschätzung des Nutzens anzusehen und anzuerkennen. Das Verfahren des IQWiG, für die Abschätzung des Nutzens ausschließlich die Ergebnisse einer gemäß Zulassungstext definierten Subgruppe anzuerkennen, welche zum Zeitpunkt der Studienplanung noch gar nicht definiert sein kann, kann in der Studienplanung prospektiv nicht berücksichtigt werden und führt ausschließlich zu einer Verminderung der Power. Zudem widerspricht dieses Verfahren dem biometrisch etablierten – und auch im IQWiG-Methodenpapier entsprechend beschriebenen - Prinzip, wonach nur dann von einem unterschiedlichen Effekt in einer Subgruppe auszugehen ist, wenn auch ein signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest vorliegt.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Ad Seite 84-86, 6.1.2 Relevanz der TRITON-Studie für die Nutzenbewertung

Trotz der Einschränkung der IQWiG-Bewertung auf eine Subpopulation zeigte die TRITON-Studie jeweils hochsignifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel bzgl. nicht tödlicher Myokardinfarkte, nicht tödlicher Schlaganfälle und Revaskularisierungen. Diese wird vom IQWiG als "Hinweis auf einen Zusatznutzen" interpretiert, und das, obwohl das Verzerrungspotenzial der Studie als "niedrig" bewertet wurde. Gemäß Methodenpapier 3.0 des IQWiG sind bei Vorliegen lediglich einer Studie für die Nutzenbewertung besondere Ansprüche zu erfüllen, die von der EMA konkretisiert wurden: Die Studie muss u.a. hinsichtlich interner und externer Validität, der Datenqualität sowie der statistischen Signifikanz, der klinischen Relevanz und inneren Konsistenz ihrer Ergebnisse überzeugend sein. Diese Kriterien waren offensichtlich für die EMA erfüllt. Das IQWiG begründet die Nicht-Erfüllung dieser besonderen Ansprüche mit dem „begründeten Zweifel an der Fairness des Vergleichs von Prasugrel und Clopidogrel“ (S. 86, 2. Abschnitt im Vorbericht). Dieses Argument ist aus unserer Sicht nicht haltbar (s. unser folgender Stellungnahmepunkt dazu).

Daher erfüllt die TRITON-Studie unseres Erachtens die Voraussetzungen, um bei den genannten signifikanten Endpunkten von einem „Beleg“ anstelle von einem „Hinweis“ zu sprechen.

Ad Seite 91-93: Zeitpunkt der Verabreichung von Clopidogrel + ASS bzw. Prasugrel + ASS

Das IQWiG kritisiert den Zeitpunkt der Verabreichung von Clopidogrel + ASS bzw. Prasugrel + ASS und bezweifelt einen „fairen“ Vergleich, da durch die späte Gabe nicht der höchste von Clopidogrel zu erwartende Nutzen erzielt werden konnte. Grundsätzlich können pharmakokinetische Unterschiede von Wirkstoffen einen klinischen Vorteil für Prüf- oder Vergleichssubstanz begründen. Der pharmakokinetische Vorteil von Prasugrel, nämlich ein rascherer Wirkeintritt gegenüber Clopidogrel, würde durch die vom IQWiG geforderte Optimierung der Wirkbedingungen für Clopidogrel artifiziell nivelliert. Dies entspräche weder der gemäß Zulassungstext vorgesehenen Anwendung noch der

klinischen Realität. Letzteres zeigt sich daran, dass es selbst in der klinischen Prüfungssituation der TRITON-Studie nicht gelang, die Studienmedikation bei allen Patienten bereits vor der PCI (und nach Randomisierung) anzusetzen; lediglich ca. 26 % der Patienten erhielten ihre Studienmedikation vor der PCI. Das Studiendesign entspricht somit sowohl der gemäß Zulassungstext vorgesehenen Anwendung als auch der klinischen Realität; es kann daher nicht von einer selektiven Begünstigung von Prasugrel gesprochen werden. Eine artifizielle Optimierung der Prüfsituation zugunsten von Clopidogrel kann daher nicht Grundlage für den Einsatz einer Vergleichsintervention im Rahmen einer Zulassungsstudie sein.

Ad Seite 43, Tabelle 12: Keine Berücksichtigung der Ergebnisse zur Lebensqualität

Das IQWiG weist darauf hin, dass ein geringer Rücklauf bei Patientenbefragungen zur Lebensqualität zu einer Einschränkung der Validität der Ergebnisse führen kann. Aufgrund eines Rücklaufs der Patientenfragebögen von weniger als 60% in der TRITON-Studie wurden die Ergebnisse zur Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. der Lebensqualität im Vorbericht nicht berücksichtigt. Leider fehlt im Berichtsplan eine diesbezügliche Angabe. Daher ist zukünftig bereits für den Berichtsplan ein Konsens über Minimalanforderungen für eine valide Auswertung dieser Zielparameter erforderlich.