

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 25.08.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom beauftragt.

## **Hintergrund**

Akute Koronarsyndrome (AKS) stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse infolge einer Plaqueruptur oder -erosion ausgelöst werden. Klinisch treten sie in Form eines akuten Myokardinfarkts, einer instabilen Angina Pectoris oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkte (NSTEMI) von sog. ST-Streckenhebungsmyokardinfarkten (STEMI) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina Pectoris per definitionem fehlt. Wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen wird der STEMI einerseits vom NSTEMI und von der instabilen Angina Pectoris andererseits abgegrenzt.

Die Behandlung besteht beim STEMI in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch eine perkutane koronare Intervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation, oder durch eine Fibrinolysetherapie. Auch die Akutgabe von Acetylsalicylsäure (ASS) ist etabliert. Beim NSTEMI oder der instabilen Angina Pectoris mit Risikokonstellation besteht die antithrombotische Standardtherapie in der Gabe von Heparin und ASS. Bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, wird empfohlen, zusätzlich eine PCI durchzuführen. Aktuelle Leitlinien empfehlen weiterhin bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, bei denen primär keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die frühzeitige Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS. Die Empfehlungen zur Behandlung des STEMI sind allerdings uneinheitlich, und es fehlen Studien, die den Nutzen der häufig angewandten Clopidogrel-Gabe bei primärer PCI nach STEMI belegen. Die Behandlung mit Clopidogrel ist in diesen Fällen auch nicht durch die Zulassung gedeckt.

Prasugrel ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention durchgeführt werden soll. Wie auch bei Clopidogrel ist die Behandlung mit Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom nur in Kombination mit ASS zugelassen.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Prasugrel und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention. Die Bewertung erfolgte bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI im Vergleich zu einer Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder einer Monotherapie mit ASS mit oder

ohne vorangegangene duale Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Für Patienten mit STEMI erfolgte die Bewertung aufgrund des Zulassungsstatus von Clopidogrel nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS. Die Ergebnisse wurden getrennt für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. für Patienten mit einem STEMI bewertet.

## Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten Sekundärpublikationen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Sekundärpublikationen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 09.03.2010. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates (Efient®), die Firma Lilly Deutschland GmbH, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

## Ergebnisse

Es wurden eine Langzeitstudie (TRITON) über eine Studiendauer von im Median 14,5 Monaten und eine Kurzzeitstudie (JUMBO) über bis zu 35 Tage als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Beide Studien waren aktivkontrollierte, multizentrische RCTs und führten einen Parallelgruppenvergleich von Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS durch.

Insgesamt wurden 13 608 Patienten in die TRITON-Studie eingeschlossen, davon hatten ca. 74 % (N: 10 074) Patienten eine instabile Angina / NSTEMI und ca. 26 % (N: 3534) Patienten einen STEMI. Die Behandlung der TRITON-Studienpopulation mit Prasugrel entsprach nicht in allen Fällen den Zulassungsbedingungen für Prasugrel in Deutschland. So wurden Patienten über 75 Jahre oder mit einem Körpergewicht unter 60 kg mit 10 mg Prasugrel anstatt mit 5 mg behandelt. Weiterhin wurden in die Studie Patienten mit einer Kontraindikation für Prasugrel (TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) eingeschlossen. Außerdem wurde die Behandlung mit Prasugrel über den maximal zugelassenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurde ergänzend zum Studienbericht von der Firma Lilly eine Auswertung durchgeführt, die die entsprechenden Kriterien der Zulassung erfüllte. Diese Patientenpopulation wird im Weiteren als

Zulassungspopulation bezeichnet. Die Zulassungspopulation umfasste insgesamt 10 804 Patienten, dabei wurden ca. 73,5 % (N: 7938) Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI und ca. 26,5 % (N: 2866) Patienten mit STEMI behandelt. Da die in der TRITON-Studie verwendete Vergleichstherapie (Clopidogrel) für Patienten mit PCI nach STEMI in Deutschland nicht zugelassen ist, konnte für die weitere Bewertung nur die Gruppe der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI berücksichtigt werden.

In der JUMBO-Studie wurden nicht alle Patienten aufgrund eines akuten Koronarsyndroms mit einer primären oder verzögerten PCI behandelt und es kamen unterschiedliche, zum Teil nicht zulassungskonforme Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen der Prüfpräparate zum Einsatz. Für die Nutzenbewertung wurde nur die Subgruppe von Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI berücksichtigt, die entsprechend der in Deutschland zugelassenen Dosierung behandelt wurde (Prasugrel 60 mg Aufsättigungsdosis und 10 mg Erhaltungsdosis; Clopidogrel 300 mg Aufsättigungsdosis und 75 mg Erhaltungsdosis; 174 Patienten).

Es wurden keine Studien identifiziert, in denen Patienten mit einem STEMI zulassungskonform im Rahmen einer PCI mit einer ASS-Monotherapie als Vergleichstherapie behandelt wurden.

Für die in beiden Studien berichteten Endpunkte wurde mit Ausnahme für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. Lebensqualität in der TRITON-Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Da mehr als 40 % der Patienten keinen Fragebogen abgaben, wurden die Ergebnisse zur Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. der Lebensqualität für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI der TRITON-Studie, sofern nicht explizit anders angegeben, für die Zulassungspopulation dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher Limitationen (z. B. unterschiedliche Endpunktelevanz, Effektunterschied basierte maßgeblich auf eingeschränkt valider Myokardinfarkt-Definition) wurden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität, nicht

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

### ***Ergebnisse der TRITON-Studie (Behandlungsdauer 12 Monate)***

#### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde nach einer 12-monatigen Behandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen identifiziert [HR 95 %-KI: 1,11 (0,77; 1,60);  $p = 0,571$ ]. Es ergab sich für die Zielgröße Gesamtmortalität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS.

#### ***Vaskulär bedingte Mortalität***

##### ***Kardiovaskuläre Mortalität***

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität fand sich nach einer 12-monatigen Behandlung mit Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [HR 95 %-KI: 1,10 (0,72; 1,69);  $p = 0,659$ ]. Somit ergab sich für die Zielgröße kardiovaskuläre Mortalität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS.

##### ***Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität***

Die 3 dieser Kategorie zugehörigen Endpunkte sind der nicht tödliche Myokardinfarkt und Schlaganfall und die dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße.

##### ***Nicht tödlicher Myokardinfarkt***

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

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

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

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

#### *Nicht tödlicher Schlaganfall*

Unter Prasugrel + ASS traten nicht tödliche Schlaganfälle innerhalb von 12 Monaten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI statistisch signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,52 (0,28; 0,97);  $p = 0,035$ ]. Dabei ergab sich zusätzlich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ( $p = 0,039$ ), welcher einen Nachweis unterschiedlicher Effekte von Prasugrel + ASS in den Subgruppen von Patienten mit und ohne bekannte Gefäßvorerkrankungen lieferte. In der zugehörigen Subgruppenanalyse fand sich für Patienten, die keine bekannte Gefäßvorerkrankung aufwiesen, weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS [HR 95 %-KI: 0,20 (0,06; 0,70);  $p = 0,005$ ], nicht jedoch bei Patienten mit Gefäßvorerkrankungen [HR 95 %-KI: 0,85 (0,39; 1,84);  $p = 0,679$ ].

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

### *Revaskularisierungen*

Hinsichtlich einer dringlichen Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße wurde innerhalb von 12 Monaten bei Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS beobachtet [HR 95 %-KI: 0,64 (0,48; 0,84);  $p = 0,001$ ]. Dieser Effekt zeigte sich auch bei der Auswertung der insgesamt auftretenden dringlichen Revaskularisierungen in der Studienpopulation [OR 95 %-KI: 0,78 (0,65; 0,94);  $p = 0,011$ ] – also unabhängig davon, ob das initial behandelte Koronargefäß revaskularisiert wurde – und bei den insgesamt durchgeführten koronaren Revaskularisierungen bei Patienten mit AKS [HR 95 %-KI: 0,91 (0,84; 0,98);  $p = 0,012$ ]. Der Vorteil bei koronaren Revaskularisierungen ist dabei vermutlich hauptsächlich durch die dringlichen Revaskularisierungen bedingt. Ob dies auch für die Zulassungspopulation innerhalb der maximal zugelassenen Behandlungsdauer gilt, konnte anhand der vorliegenden Daten (nur verfügbar für Studienpopulation am Studienende) nicht bestimmt werden.

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

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von Blutungsereignissen und Neoplasien als unerwünschtes Ereignis operationalisiert. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Studienabbrüche aufgrund eines UE bewertet.

### *Blutungsereignisse*

Blutungsereignisse wurden im Rahmen der TRITON-Studie a.) als unerwünschtes Ereignis erfasst (hämorrhagische UE), b.) als Blutungsendpunkt aufgenommen, wenn die TIMI-Kriterien für die Einstufung der Blutungsstärke erfüllt wurden, und c.) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst, wenn die Kriterien für ein SUE erfüllt waren. Bei der Erfassung der Blutungen anhand der TIMI-Kriterien wurde im Studienbericht unterschieden zwischen Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten (non CABG), und Blutungen, die im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten (CABG). Eine zusammenfassende Auswertung wurde vom IQWiG angefordert, aber von der Firma Lilly nicht zur Verfügung gestellt. Bei der Erfassung hämorrhagischer UE und SUE wurde eine solche Unterscheidung nicht vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden TIMI-Minor- und TIMI-Major-Blutungen zusammenfassend als signifikante Blutungen bezeichnet.

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

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

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

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

#### *Neoplasien als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*

Sowohl in der Zulassungspopulation als auch in der Studienpopulation traten Neoplasien nach 12 Monaten und am Studienende numerisch häufiger unter Prasugrel als unter Clopidogrel auf [Zulassungspopulation: OR 95 %-KI: 1,44 (0,91; 2,26); Studienpopulation: OR 95 %-KI: 1,61 (1,10; 2,36)]. Der Gruppenunterschied war dabei nur für die Studienpopulation statistisch signifikant, und zwar sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Untergruppe der Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI. In der Zulassungspopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings lag der Gruppenunterschied in ähnlicher Größenordnung wie der in der Studienpopulation. Der Interaktionstest erbrachte zudem keinen Hinweis auf Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit instabiler Angina / NSTEMI innerhalb der Zulassung und der übrigen Studienpopulation ( $p = 0,928$ ), sodass auch für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI ein Unterschied bezüglich Neoplasien zuungunsten von Prasugrel angenommen werden muss.

Bei der Ergebnisinterpretation ist einschränkend anzumerken, dass die Auswertung auf Basis einer Organklasse (Neoplasien), nicht jedoch auf Basis der „preferred terms“ über mehrere Organklassen vorgenommen wurde. Neoplasien, die z.B. als „Operation aufgrund einer Neoplasie“ kodiert wurden, wurden daher ggf. nicht erfasst. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die höhere Blutungsrate unter Prasugrel auch zu einer häufigeren gastrointestinalen Diagnostik zur Identifikation der Blutungsquelle geführt hat, was wiederum dazu beigetragen haben kann, dass Neoplasien häufiger identifiziert wurden, ohne dass sie tatsächlich häufiger aufgetreten sind.

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

#### *Sonstige unerwünschte Ereignisse (UE, SUE und Abbrüche wegen UE)*

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse [OR 95 %-KI: 1,00 (0,89; 1,11);  $p = 0,922$ ] und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse [OR 95 %-KI: 0,99 (0,89; 1,10);  $p = 0,780$ ] sowie für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse [OR 95 %-KI: 1,05 (0,85; 1,29);  $p = 0,664$ ] fand sich für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI über eine Behandlungsdauer von 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS.

Dass für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS gezeigt wurde, steht nicht im Widerspruch zu den besprochenen Blutungsergebnissen (u. a. statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Prasugrel + ASS bei schwerwiegenden unerwünschten Blutungsereignissen in der Zulassungspopulation nach 12-monatiger Behandlungsdauer). Schwerwiegende unerwünschte Blutungsereignisse sind per definitionem den SUE zuzurechnen, für die jeweiligen Gesamtraten liegt aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten aus der Zulassungspopulation innerhalb von 12 Monaten ein schwerwiegendes unerwünschtes Blutungsereignis, während ca. 22 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten.

Somit ergab sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Prasugrel + ASS für die Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

### ***Ergebnisse bei Kurzzeitbehandlung***

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

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

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

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

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

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

## **Fazit**

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

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

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

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

Für bestimmte Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel nur in niedriger Erhaltungsdosis (5 mg täglich) zugelassen. Zu dieser niedrigen Erhaltungsdosis lagen keine Studien vor.

Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.

*Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)*

Für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung musste die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliegt. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.

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