

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim akuten Koronarsyndrom

A horizontal bar composed of several colored segments in shades of blue and grey. The text 'RAPID REPORT' is centered in white on a dark blue segment.

RAPID REPORT

Projekt: A21-41

Version: 1.0

Stand: 24.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1504

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim akuten Koronarsyndrom

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2021

Interne Projektnummer

A21-41

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Rapid Reports ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A9 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Bernhard Rauch, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Virginia Seiffart
- Katharina Hirsch
- Helmut Hörn
- Florina Kerekes
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Sibylle Sturtz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, akutes Koronarsyndrom, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Acute Coronary Syndrome, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)

im Anwendungsgebiet Prasugrel-haltiger Arzneimittel, also zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Da die angeforderten Daten zu Teilpopulationen der Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE vom Hersteller nicht übermittelt wurden, ist die Datenbasis für den Vergleich Prasugrel vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, sowohl für Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI als auch für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI unvollständig.

Die beiden Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE sind die einzige identifizierte Evidenz für den Vergleich von Prasugrel vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS. Insbesondere durch das Fehlen geeigneter Daten aus der sehr großen Studie TRITON-TIMI 38 fehlt ein bedeutender Teil der Daten sowohl für Prasugrel als auch für Clopidogrel. Die Auswertung der verfügbaren limitierten Daten stellt damit keine valide Entscheidungsgrundlage für den G-BA dar. Aus einer explorativen Betrachtung der verfügbaren Ergebnisse ist für keinen der Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor ein eindeutiger Vorteil zu erkennen.

Insgesamt wird für die Wirkstoffe Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel, jeweils in Kombination mit ASS, kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden im Vergleich zu den jeweils anderen Wirkstoffen abgeleitet.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Kernaussage | iv |
| Tabellenverzeichnis | viii |
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Abkürzungsverzeichnis..... | xi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung | 4 |
| 3 Methoden..... | 5 |
| 4 Ergebnisse | 9 |
| 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 9 |
| 5 Diskussion der vorliegenden Ergebnisse | 24 |
| 6 Fazit..... | 29 |
| Details des Berichts..... | 30 |
| A1 Projektverlauf | 30 |
| A2 Details der Methoden | 31 |
| A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 31 |
| A2.1.1 Population..... | 31 |
| A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention | 31 |
| A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte | 32 |
| A2.1.4 Studientypen | 32 |
| A2.1.5 Studiendauer | 33 |
| A2.1.6 Publikationssprache..... | 33 |
| A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss | 33 |
| A2.1.8 Besonderheiten im Vorgehen..... | 33 |
| A2.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf | 34 |
| A2.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 34 |
| A2.2 Informationsbeschaffung | 34 |
| A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten | 34 |
| A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien | 35 |
| A2.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung | 36 |
| A2.3 Informationsbewertung und -synthese..... | 37 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A2.3.1 | Darstellung der Einzelstudien..... | 37 |
| A2.3.2 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 37 |
| A2.3.3 | Netzwerk-Metaanalysen | 38 |
| A2.3.4 | Sensitivitätsanalysen | 41 |
| A2.3.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 42 |
| A2.3.6 | Aussagen zur Beleglage | 42 |
| A3 | Details der Ergebnisse | 44 |
| A3.1 | Informationsbeschaffung | 44 |
| A3.1.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten | 44 |
| A3.1.2 | Umfassende Informationsbeschaffung | 44 |
| A3.1.2.1 | Primäre Informationsquellen..... | 44 |
| A3.1.2.1.1 | Bibliografische Datenbanken | 44 |
| A3.1.2.1.2 | Studienregister | 45 |
| A3.1.2.1.3 | Herstellieranfragen | 47 |
| A3.1.2.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 49 |
| A3.1.2.2.1 | Zulassungsbehörden..... | 50 |
| A3.1.2.2.2 | G-BA-Website und IQWiG-Website..... | 50 |
| A3.1.2.2.3 | Anwendung weiterer Suchtechniken | 50 |
| A3.1.2.2.4 | Autorenanfragen | 50 |
| A3.1.3 | Resultierender Studienpool..... | 51 |
| A3.1.4 | Studien ohne berichtete Ergebnisse | 54 |
| A3.2 | Studiencharakteristika der für die Bewertung geeigneten Studien..... | 55 |
| A3.3 | Weitere Charakteristika der Studien mit Hersteller- bzw. Autorenanfragen (ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38) | 62 |
| A3.3.1 | Interventionscharakteristika | 62 |
| A3.3.2 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 66 |
| A3.3.3 | Patientencharakteristika | 70 |
| A4 | Literatur..... | 84 |
| A5 | Studienlisten..... | 112 |
| A5.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 112 |
| A5.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche..... | 112 |
| A6 | Datenanfragen: Detaillierte Beschreibungen der Inhalte der jeweiligen Anfragen .. | 175 |
| A6.1 | Herstellieranfragen | 175 |
| A6.1.1 | Studie PHILO (AstraZeneca)..... | 175 |
| A6.1.2 | Studie PLATO (AstraZeneca) | 187 |
| A6.1.3 | Studie TRITON-TIMI 38 (Daiichi Sankyo) | 200 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A6.1.4 | Studie H7T-MC-TACE (Daiichi Sankyo) | 214 |
| A6.2 | Autorenanfrage zur Studie ISAR-REACT 5 | 225 |
| A7 | Suchstrategien | 237 |
| A7.1 | Bibliografische Datenbanken..... | 237 |
| A7.2 | Studienregister | 241 |
| A7.3 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken | 242 |
| A8 | Deskriptive Ergebnisdarstellung | 244 |
| A8.1 | Deskriptive Darstellung der Ergebnisse der Studien ISAR-REACT 5, PLATO und TRITON-TIMI 38 | 244 |
| A8.2 | Deskriptive Darstellung der Ergebnisse einer explorativ durchgeführten NMA..... | 253 |
| A9 | Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen | 259 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: STEMI + PCI – Zeit von Symptombeginn bis zur (invasiven) Behandlung | 18 |
| Tabelle 2: NSTEMI / IA + PCI – Zeit von Symptombeginn bis zur (invasiven) Behandlung | 21 |
| Tabelle 3: Überblick über die für explorativen NMAs verwendeten Patientenpopulationen..... | 25 |
| Tabelle 4: Deskriptive Darstellung der Effektschätzung aus den explorativen NMAs der Wirkstoffvergleiche Prasugrel vs. Clopidogrel vs. Ticagrelor | 27 |
| Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss..... | 33 |
| Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente | 46 |
| Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente..... | 47 |
| Tabelle 8: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente | 50 |
| Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen | 51 |
| Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung..... | 52 |
| Tabelle 11: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse..... | 54 |
| Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien | 55 |
| Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38..... | 63 |
| Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC- TACE und TRITON-TIMI 38..... | 66 |
| Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, Gesamtpopulation | 71 |
| Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, Gesamtpopulation..... | 73 |
| Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, NSTEMI / IA + PCI..... | 76 |
| Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, NSTEMI / IA + PCI | 78 |
| Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, (STEMI + PCI)..... | 81 |
| Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, STEMI + PCI..... | 82 |
| Tabelle 21: deskriptive Ergebnisdarstellung: Gesamtmortalität | 244 |
| Tabelle 22: deskriptive Ergebnisdarstellung: MACE | 246 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 23: deskriptive Ergebnisdarstellung: schwere Blutungen | 251 |
| Tabelle 24: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zum Gesamtmortalität | 254 |
| Tabelle 25: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zum MACE | 256 |
| Tabelle 26: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zu schweren Blutungen | 257 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Potenzielle Netzwerke für die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, für die Patientenpopulationen STEMI + PCI (Abbildung 1A) und NSTEMI / IA + PCI (Abbildung 1B) vorbehaltlich einer abschließenden Relevanzprüfung der angeforderten Teilpopulationen bzw. der Überprüfung der Ähnlichkeit der eingehenden Studien..... | 11 |
| Abbildung 2: Vergleich von Ticagrelor vs. Clopidogrel für den primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt ohne stumme Infarkte, Schlaganfall) der Studie PLATO nach Region (USA vs. Rest der Welt [Nicht-USA]) und verschiedenen Kategorien der medianen ASS-Erhaltungsdosis | 15 |
| Abbildung 3: Forest Plot zum Vergleich der Therapieeffekte bei Patientinnen und Patienten mit STEMI mit primärer vs. sekundärer PCI in der Studie TRITON-TIMI 38 zum Zeitpunkt Monat 15..... | 17 |
| Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACC | American College of Cardiology |
| ACS | Acute coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom) |
| AHA | American Heart Association |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AP | Angina Pectoris |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BARC | Bleeding Academic Research Consortium |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| DAPT | duale antithrombozytäre Therapie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESC | European Society of Cardiology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GRACE | Global Registry of Acute Coronary Events |
| HR | Hazard Ratio |
| HTA | Health Technology Assessment |
| IA | instabile Angina Pectoris |
| IIT | Investigator-initiated Trial (prüferinitiierte Studie) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| MACE | Major adverse cardiovascular Events (schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis) |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | Netzwerk-Metaanalyse |
| NSTE-ACS | akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung |
| NSTEMI | Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt |
| PCI | Percutaneous coronary Intervention (perkutane Koronarintervention) |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| STEMI | ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SÜ | systematische Übersicht |
| TIA | transitorische ischämische Attacke |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------|
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| UFH | unfraktioniertes Heparin |

1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine dauerhafte Verengung der Herzkranzgefäße. Sie stellt eine klinisch relevante Manifestation der Arteriosklerose der Herzkranzgefäße dar. Durch die Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer chronischen Unterversorgung des Myokards, die zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel führt. Die KHK tritt dabei meist als chronisch stabile Angina Pectoris (AP) in Erscheinung, die durch körperliche oder psychische Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte) ausgelöst werden kann und sich als anfallsartiger retrosternaler oder thorakaler Schmerz äußert. Der Schmerz ist dabei reproduzierbar und verschwindet in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin innerhalb weniger Minuten. Das klinische Bild der chronischen KHK ist insgesamt jedoch variabel und reicht von asymptomatischen (stummen) Verläufen bis zur belastungsabhängigen stabilen AP [1,2].

Von den chronischen Formen der KHK werden akute, unmittelbar lebensbedrohliche Episoden der KHK abgegrenzt und unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS) zusammengefasst. ACSs stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse infolge einer Plaqueruptur oder -erosion ausgelöst werden. Klinisch treten sie in Form eines plötzlichen Herztods, eines akuten Myokardinfarkts oder einer instabilen AP in Erscheinung. Aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte wird der akute Myokardinfarkt in Abhängigkeit vom Elektrokardiogramm(EKG)-Befund in den Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und den ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (STEMI) unterteilt. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzymwerte (z. B. Troponin), die bei der instabilen AP per definitionem fehlt. Der NSTEMI und die instabile AP werden auch als ACS ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) zusammengefasst [1,3-6].

Die Behandlung besteht beim diagnostizierten STEMI in der möglichst raschen Reperfusion des Infarktgefäßes durch eine primäre perkutane Koronarintervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation. Ist eine primäre PCI bei Patientinnen und Patienten mit Symptomen einer Ischämie von ≤ 12 Stunden Dauer nicht innerhalb von 2 Stunden nach der STEMI-Diagnose durchführbar, sollte bei Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikation die Reperfusion über eine fibrinolytische Therapie mit anschließender PCI erfolgen [7-9]. Unabhängig von der Reperfuionsstrategie ist die Akutgabe von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer Initialdosis von 150 bis 300 mg (oral) und einer Erhaltungsdosis von 75 bis 100 mg etabliert. Je nach Reperfuionsstrategie unterscheiden sich allerdings Art und Beginn einer weiteren unterstützenden antithrombotischen Vor- bzw. Begleittherapie (z. B. unfractioniertes Heparin [UFH], Enoxaparin, P2Y₁₂-Inhibitoren).

Auch bei Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem NSTEMI-ACS ist die antithrombotische Therapie obligatorisch. Bei der Wahl und der Dauer der Behandlung sind ischämische und Blutungskomplikationen gleichermaßen zu berücksichtigen, da diese das Ergebnis der

Behandlung erheblich beeinflussen [4,6]. Die Standardtherapie von Patientinnen und Patienten mit NSTEMI-ACS besteht – wie beim STEMI – in der sofortigen Gabe von ASS [4,6,10]. Im Gegensatz zur Behandlung des STEMI wird die zeitnahe Durchführung einer PCI nach Diagnose allerdings nicht standardmäßig, sondern nur bei Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen bzw. hohen Risiko für das Eintreten des Todes oder das Auftreten eines Myokardinfarktes (ermittelt z. B. über den Global-Registry-of-Acute-Coronary-Events[GRACE]-Risikoscore), innerhalb von 2 (sehr hohes Risiko) bzw. 24 Stunden (hohes Risiko) empfohlen. Dabei erhalten die Patientinnen und Patienten regelhaft zusätzlich eine parenterale Antikoagulation mit UFH. Eine routinemäßige Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂-Inhibitor wird bei Patientinnen und Patienten mit NSTEMI-ACS nicht empfohlen (insbesondere, wenn die Koronaranatomie nicht bekannt ist und eine frühe invasive Behandlung geplant ist), kann jedoch z. B. bei einer zeitlich verzögerten PCI in Erwägung gezogen werden, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht [4,6].

Insgesamt empfehlen alle Leitlinien übereinstimmend als Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit ACS nach PCI eine bis zu 12-monatige duale antithrombozytäre Therapie (DAPT), bestehend aus einem oralen P2Y₁₂-Inhibitor zusätzlich zu ASS [4,6-11]. Ticagrelor ist dabei in Kombination mit ASS für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ACS (NSTEMI-ACS / STEMI) zugelassen, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten medikamentös behandelt werden oder eine PCI erhalten haben [12]. Clopidogrel ist in Kombination mit ASS für Patientinnen und Patienten mit medikamentös behandeltem ACS (NSTEMI-ACS / STEMI) sowie NSTEMI-ACS nach erfolgter PCI zugelassen [13]. Prasugrel ist in Kombination mit ASS nur für Patientinnen und Patienten mit ACS (NSTEMI-ACS / STEMI) nach erfolgter PCI zugelassen [14].

Nutzen und Schaden von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS (im Folgenden + ASS), beim ACS wurden bereits vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in mehreren Bewertungen untersucht [15-18].

Für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI-ACS zeigte sich insgesamt ein Beleg für einen Nutzen von Clopidogrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie für einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten. Dieser basierte u. a. auf einem Vorteil bei der Myokardinfarktrate. Demgegenüber steht ein Nachteil für Clopidogrel + ASS aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen. Studien, in denen Patientinnen und Patienten primär mit einer PCI behandelt worden waren, wurden im Rahmen der Bewertung nicht identifiziert [15]. Beim Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI-ACS ein Hinweis auf einen Zusatznutzen u. a. bei nicht tödlichen Schlaganfällen (nur bei Patientinnen und Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und nicht tödlichen Myokardinfarkten. Demgegenüber steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden

von Prasugrel + ASS aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden aufgrund häufiger auftretender Neoplasien [16,17]. Beim Vergleich von Ticagrelor mit Clopidogrel, jeweils + ASS, zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI-ACS insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS. Dieser basierte auf Vorteilen hinsichtlich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität sowie Anzahl an Myokardinfarkten. Es zeigte sich kein höherer oder geringerer Schaden [18].

Für Patientinnen und Patienten mit STEMI nach primärer PCI wurden im Rahmen aller 3 Bewertungen jeweils keine Studien identifiziert, in denen die Wirkstoffkombination (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, jeweils + ASS) mit einer ASS-Monotherapie verglichen wurde [15-18]. Clopidogrel + ASS ist auch nicht für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit STEMI nach primärer PCI zugelassen [13]. Beim Vergleich von Ticagrelor + ASS gegenüber Prasugrel + ASS zeigte sich im Rahmen eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Clopidogrel + ASS für Patientinnen und Patienten mit STEMI nach primärer PCI kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen [18].

Insgesamt zeigt sich, dass insbesondere im Anwendungsgebiet von Prasugrel, also beim ACS nach primärer oder verzögerter PCI, keine Aussagen darüber getroffen werden können, welcher P2Y₁₂-Inhibitor (in Kombination mit ASS) primär zur Behandlung dieser Patientinnen und Patienten eingesetzt werden sollte. Die vorliegende Bewertung beschäftigt sich daher mit der vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor im Anwendungsgebiet von Prasugrel.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)

im Anwendungsgebiet Prasugrel-haltiger Arzneimittel, also zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit ACS (d. h. instabiler Angina Pectoris, NSTEMI oder STEMI) mit primärer oder verzögerter PCI. Zur Behandlung des ACS sollten die Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen [12-14,19].

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiovaskuläre Morbidität
 - zerebrovaskuläre Morbidität
 - gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Blutungen

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 3 Monaten in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss)- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Die Datenextraktion sollte in standardisierte Tabellen erfolgen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit sollten endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet werden und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollten nach Endpunkten geordnet beschrieben werden.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus sollten Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht werden, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: Es sollte entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vorliegen. Der letzte Fall sollte eintreten, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall sollte die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war geplant, die Interventionen bevorzugt in einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) zu vergleichen. Die Voraussetzung dafür, eine NMA oder indirekte Vergleiche durchzuführen und zu interpretieren, sollte eine ausreichende Strukturqualität sein. Diese liegt vor, wenn jeweils die Annahme von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt ist.

Um eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien im Studienpool zu gewährleisten, sollte als einer der Faktoren für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Anteil der Patientinnen und

Patienten mit primärer und verzögerter (sekundärer) PCI betrachtet werden. Für die Studie TRITON-TIMI 38 zeigen publizierte Subgruppenanalysen zum Vergleich von Patientinnen und Patienten mit primärer und solchen mit sekundärer PCI relevante Effektmodifikationen durch den Zeitpunkt der PCI bei mehreren Endpunkten [20]. Als Maß für die Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf den Zeitpunkt der Durchführung der PCI (primär vs. sekundär) wurde daher die Zeit von Symptombeginn bis zur invasiven Behandlung näher betrachtet (siehe Abschnitt 4.1).

Getrennte Betrachtung von Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI

Die vorliegende Bewertung sollte getrennt für Patientinnen und Patienten mit STEMI und Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / instabiler Angina Pectoris (IA), jeweils mit primärer oder verzögerter PCI durchgeführt werden (nachfolgend als STEMI + PCI bzw. NSTEMI / IA + PCI bezeichnet). Die Aufteilung begründet sich wie folgt:

- Zulassungsstatus von Clopidogrel: Clopidogrel, in Kombination mit ASS, ist gemäß Fachinformation indiziert bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ACS ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI oder IA) einschließlich Patientinnen und Patienten, denen bei einer PCI ein Stent implantiert wurde, sowie bei einem akuten STEMI bei medizinisch behandelten Patientinnen und Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt [13]. Dementsprechend ist Clopidogrel in Kombination mit ASS für Patientinnen und Patienten mit STEMI mit primärer oder verzögerter PCI nicht zugelassen. Wie in den Nutzenbewertungen A09-02 und A11-02 beschrieben, basiert diese Einschätzung auf einer schriftlichen Anfrage des G-BA an die European Medicines Agency (EMA) [[17,18]]. In der vorliegenden Bewertung, die innerhalb des Anwendungsgebiets von Prasugrel durchgeführt wird und damit ausschließlich Patientinnen und Patienten mit PCI betrachtet, können Aussagen zu Clopidogrel deshalb ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA mit PCI getroffen werden. (Unabhängig davon kann eine Clopidogrel-Behandlungsgruppe bei STEMI + PCI als Brückenkompator in einer NMA zum Vergleich von Prasugrel und Ticagrelor genutzt werden.)
- STEMI und NSTEMI / IA unterscheiden sich deutlich voneinander: Es liegen getrennte Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) [4,6,8,9] und des American College of Cardiology (ACC) / der American Heart Association (AHA) [3,7] sowohl für Patientinnen und Patienten mit STEMI als auch für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA vor. Dabei zeigt sich, dass die Patientinnen und Patienten mit STEMI bzw. NSTEMI / IA unterschiedlich behandelt werden und es eine unterschiedliche Dringlichkeit in der Behandlung gibt. So werden Patientinnen und Patienten mit einem STEMI sofort mit ASS und einer Aufsättigungsdosis eines P2Y12-Inhibitors behandelt, während bei Patientinnen und Patienten mit einem NSTEMI bzw. einer IA eine Vorbehandlung mit einem P2Y12-Inhibitor nicht empfohlen wird, solange die Koronaranatomie noch nicht

bekannt ist. Zudem sollen alle Patientinnen und Patienten mit einem STEMI sofort invasiv behandelt werden (primäre PCI innerhalb von 2 Stunden nach dem medizinischen Erstkontakt). Bei NSTEMI / IA erfolgt die weitere Behandlung in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren der Patientinnen und Patienten und kann sowohl medikamentös als auch invasiv erfolgen. Bei einer invasiven Behandlung wird je nach Risiko zwischen einer sofort invasiven (innerhalb von 2 Stunden), einer früh invasiven (innerhalb von 24 Stunden) oder einer selektiv invasiven Behandlung (später als 24 Stunden) unterschieden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 20 geeignete randomisierte kontrollierte Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon waren 11 Studien für die Nutzenbewertung geeignet. 9 Studien waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Für 7 der 9 Studien lagen keine Auswertungen getrennt nach den Teilpopulationen STEMI und NSTEMI / IA vor und keine der Teilpopulationen umfasste $\geq 80\%$ der gesamten Studienpopulation. 2 der 9 Studien (CURE und Zhang 2019) untersuchten den Vergleich von Clopidogrel + ASS gegenüber ASS. Die Vergleichsintervention ASS stellt allerdings keinen geeigneten Brückenkompator im Studienpool dar, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Prasugrel + ASS oder Ticagrelor + ASS mit ASS verglich. Es wurde 1 laufende Studie identifiziert. Des Weiteren wurden 3 Studien mit unklarem Status sowie 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 18.10.2021 statt.

Bei 4 der 11 geeigneten Studien (Studien PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE) handelte es sich um herstellergesponserte Studien, für die die Studienberichte im Rahmen der Herstelleranfragen übermittelt wurden. Die verbleibenden 7 Studien sind Prüfer-initiierte Studien (Investigator-initiated Trials [IITs]). Aufgrund ihrer Größe wurde lediglich für die Studie ISAR-REACT 5 zum direkten Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS eine Autorenanfrage gestellt (zur Begründung siehe unten). Für alle 4 herstellergesponserten Studien und für die IIT ISAR-REACT 5 waren zudem Anfragen zu Teilpopulationen notwendig. Diese begründen sich zum einen in den für die Bewertung zu berücksichtigenden Zulassungen der 3 Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor und zum anderen in der Aufteilung der Fragestellung in Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI und Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI. Zudem wurden weitere Informationen angefragt, um prüfen zu können, ob eine ausreichende Ähnlichkeit der Patientenpopulationen für eine gemeinsame Analyse in einer NMA besteht. Die genauen Anfragen sind in Kapitel A6 dargestellt.

Insgesamt fehlten allerdings relevante Studienergebnisse (Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE) für den Vergleich von Prasugrel vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, da der Hersteller Daiichi Sankyo keine Daten zu den angefragten Teilpopulationen übermittelt hat. Somit konnte aufgrund der fehlenden Daten nicht geprüft werden, ob ein geschlossenes Netzwerk für eine NMA gebildet werden kann, da die beiden Studien die einzige identifizierte Evidenz für die Kante Prasugrel vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, darstellt. Aufgrund dessen ist die Datenbasis für die vorliegende Nutzenbewertung für alle 3 Vergleiche unvollständig, da sowohl für Prasugrel + ASS als auch für Clopidogrel + ASS ein bedeutender

Teil der potenziell für die NMA relevanten Daten nicht verfügbar war. Die Auswertung der verfügbaren limitierten Daten wäre damit keine valide Entscheidungsgrundlage für den G-BA. Auf Basis der verfügbaren Daten kann für die Wirkstoffe Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel, jeweils in Kombination mit ASS, keine Aussage zu einem Nutzen bzw. Schaden im Vergleich untereinander getroffen werden. Dies wird nachfolgend ausführlich erläutert.

Datenbasis für die Nutzenbewertung unvollständig

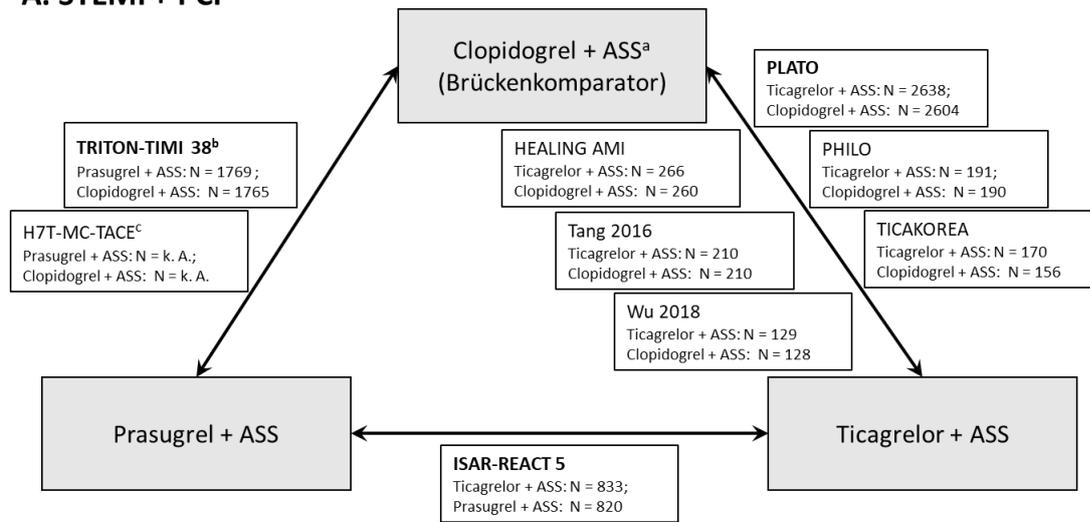
Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten insgesamt 11 relevante Studien identifiziert werden, die sich wie folgt auf die einzelnen Vergleiche der Wirkstoffe und die beiden Fragestellungen verteilen:

- Prasugrel + ASS vs. Ticagrelor + ASS: 1 Studie (ISAR-REACT 5 [21]) mit Teilpopulationen zu STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI
- Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS: 2 Studien (TRITON-TIMI 38 [22] und H7T-MC-TACE [23]) mit Teilpopulationen zu STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI
- Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS: 8 Studien
 - STEMI + PCI: HEALING-AMI [24], PHILO (Teilpopulation) [25], PLATO (Teilpopulation) [26], Tang 2016 [27], TICA KOREA (Teilpopulation) [28], Wu 2018 [29]
 - NSTEMI / IA + PCI: PHILO (Teilpopulation), PLATO (Teilpopulation), Qiu 2020 [30], TICA KOREA (Teilpopulation), Yang 2020 [31]

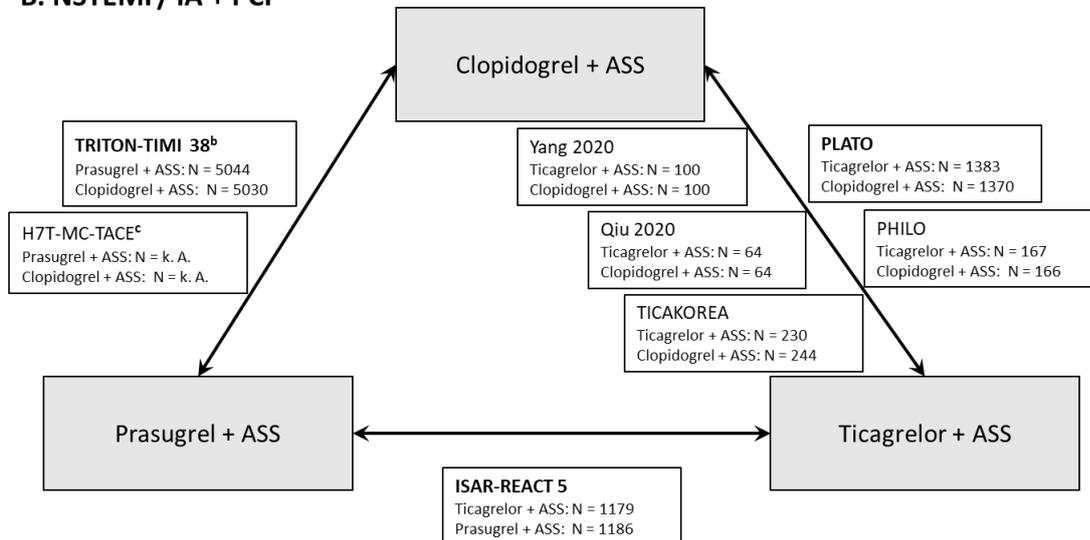
Kleinere Studien, in denen zusätzliche, bisher nicht berücksichtigte Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) berichtet werden, wurden nicht identifiziert (siehe Abschnitt A2.1.8).

Die folgenden Abbildungen (siehe Abbildung 1) zeigen die potenziellen Netzwerke für die vergleichende Nutzenbewertung für die Patientenpopulationen STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI vorbehaltlich einer abschließenden Relevanzprüfung der angeforderten Teilpopulationen bzw. der Überprüfung der Ähnlichkeit der berücksichtigten Studien. Die Bezeichnung der Studien, für die Anfragen an die Sponsoren erfolgten, sind fett gedruckt.

A. STEMI + PCI



B. NSTEMI / IA + PCI



- Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI nicht zugelassen; unabhängig davon kann die Clopidogrel-Behandlungsgruppe bei STEMI + PCI als Brückenkompator in einer Netzwerkmetaanalyse zum Vergleich von Prasugrel und Ticagrelor genutzt werden.
- Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine PCI; weitere Spezifikationen im Hinblick auf die Zulassungen und die Ähnlichkeit der Patientenpopulation im Netzwerk sind nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.1).
- In den potenziell für die Bewertung relevanten Armen wurden 149 Patientinnen und Patienten mit STEMI und 103 Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA eingeschlossen. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit PCI liegen in den Studienunterlagen nur für die ACS-Gesamtpopulation vor, wobei 221 (88 %) der Patientinnen und Patienten eine PCI erhalten haben.

Abbildung 1: Potenzielle Netzwerke für die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, für die Patientenpopulationen STEMI + PCI (Abbildung 1A) und NSTEMI / IA + PCI (Abbildung 1B) vorbehaltlich einer abschließenden Relevanzprüfung der angeforderten Teilpopulationen bzw. der Überprüfung der Ähnlichkeit der eingehenden Studien. Die Bezeichnung der Studien, für die Anfragen an die Sponsoren erfolgten, sind fett gedruckt.

Die Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Abschnitt A3.2 dargestellt. Für jede Kante des Vergleichs von Clopidogrel vs. Ticagrelor vs. Prasugrel konnte damit mindestens 1 große Studie (TRITON-TIMI 38, ISAR-REACT 5 und PLATO) mit mehreren Tausend eingeschlossenen Patientinnen und Patienten identifiziert werden.

Für die Studien PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE wurden Herstelleranfragen gestellt (siehe Abschnitte A3.1.2.1.3 und A6.1). Bei allen anderen identifizierten Studien handelt es sich um IITs. Dabei wurde lediglich für die Studie ISAR-REACT 5 eine Autorenanfrage gestellt, da es sich um die einzige große Studie für den direkten Vergleich von Prasugrel vs. Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, handelte (siehe Abschnitte A3.1.2.2.4 und A6.2). Weitere Autorenanfragen waren darüber hinaus nicht vorgesehen, da davon auszugehen war, dass solche Informationen wegen der begrenzten Größe der Studien keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

Sowohl für die herstellergesponserten Studien als auch für die Studie ISAR-REACT 5 wurden Anfragen zu spezifischen, für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen gestellt. Dies war zum einen aufgrund der getrennten Betrachtung der Populationen STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI notwendig (siehe Kapitel 3). Zum anderen mussten für die Bewertung die Zulassungen der 3 Wirkstoffe berücksichtigt werden, wodurch sich weitere Spezifikationen für die Datenanforderungen zu den Patientenpopulationen ergaben. Für die gemeinsame Betrachtung der Studien in einem geschlossenen Netzwerk muss zudem die Ähnlichkeitsannahme erfüllt sein. Aufgrund der zum Teil sehr unterschiedlichen Designs der Studien waren daher weitere Anpassungen der Patientenpopulationen notwendig bzw. wurden weitere Daten angefragt, die für die Ähnlichkeitsprüfung wichtig waren.

Rationale zu den Datenanforderungen der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE

Primär wurden für die Nutzenbewertung Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit STEMI bzw. NSTEMI benötigt (siehe Kapitel 3). Die unterschiedlichen Zulassungen der 3 Wirkstoffe sowie die unterschiedlichen Studiendesigns z. B. im Hinblick auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit verzögerter PCI (siehe weiter unten in diesem Abschnitt) bedingen weitere Spezifikationen der zu betrachtenden Teilpopulationen. Nachfolgend werden die für die Datenanforderung bei den Herstellern (PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE) bzw. dem Autor (ISAR-REACT 5) vorgenommenen Spezifikationen erläutert. Die Datenanforderungen finden sich in Abschnitt A6.1 und A6.2.

Umgang mit der Zulassung von Prasugrel

Die Bewertung soll gemäß Auftrag des G-BA im Anwendungsgebiet von Prasugrel erfolgen. Prasugrel ist bei Patientinnen und Patienten mit ACS mit primärer bzw. verzögerter PCI zugelassen [14]. In den Studien zeigen sich aufgrund der unterschiedlichen Designs der

Studien teilweise deutliche Unterschiede hinsichtlich der Anteile der Patientinnen und Patienten mit (primärer bzw. verzögerter) PCI, die sich in den Teilpopulationen STEMI und NSTEMI / IA wiederum unterscheiden können. Daher wurden für alle Studien Teilpopulationen zu Patientinnen und Patienten mit STEMI bzw. NSTEMI / IA mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer PCI (≤ 24 Stunden zwischen Diagnose und Intervention) oder verzögerter PCI (> 24 Stunden zwischen Diagnose und Intervention) angefordert. Da Clopidogrel für Patientinnen und Patienten mit STEMI mit PCI nicht zugelassen ist, können Aussagen zu diesem Wirkstoff ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI getroffen werden. Die Clopidogrel-Behandlungsgruppe bei STEMI + PCI kann jedoch in einer NMA als Brückenkompator für den Vergleich von Prasugrel und Ticagrelor genutzt werden.

Umgang mit Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre und / oder < 60 kg Körpergewicht

Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre sowie von Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg mit Prasugrel sollte gemäß den Angaben in der Fachinformation nach einer 60-mg-Aufsättigungsdosis eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg 1-mal täglich gegeben werden, wobei die Anwendung von Prasugrel bei Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre im Allgemeinen nicht empfohlen wird [14]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre in der Zulassungsstudie TRITON-TIMI 38 bei der Behandlung mit einer 10-mg-Erhaltungsdosis Prasugrel ein erhöhtes Blutungsrisiko hatten [32].

In der Studie TRITON-TIMI 38 waren Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre und / oder < 60 kg Körpergewicht nicht zulassungskonform mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg Prasugrel 1-mal täglich behandelt worden. Diese Patientinnen und Patienten wurden daher bei der Datenanfrage zu den Teilpopulationen ausgeschlossen. In der Studie betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre ca. 12 % (STEMI + PCI) bzw. 14 % (NSTEMI + PCI). Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg liegen für die Studie TRITON-TIMI 38 nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie hatten ca. 18 % der Patientinnen und Patienten ein Körpergewicht < 70 kg.

In der Studie H7T-MC-TACE waren Patientinnen und Patienten entsprechend ihres Alters und Körpergewichts (≥ 75 Jahre oder Körpergewicht < 60 kg vs. < 75 Jahre und ≥ 60 kg Körpergewicht) auf unterschiedliche Arme randomisiert und jeweils mit Prasugrel bzw. Clopidogrel behandelt worden (siehe Tabelle 12). Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre oder < 60 kg Körpergewicht wurden dabei zwar zulassungskonform mit einer Erhaltungsdosis von 5 mg Prasugrel 1-mal täglich behandelt. Allerdings erfolgte hier die Aufsättigung von Prasugrel nicht zulassungskonform mit einer 30-mg-Dosis. Der Arm wurde daher bei der Datenanfrage zu den Teilpopulationen nicht weiter berücksichtigt.

In der Studie ISAR-REACT 5 waren Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre und / oder < 60 kg Körpergewicht zulassungskonform mit Prasugrel (60-mg-Aufsättigungsdosis, 5 mg / Tag als Erhaltungsdosis) behandelt worden. Eine Anpassung der Patientenpopulation war daher nicht notwendig.

In den Studien PHILO und PLATO war die Behandlung der Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre bzw. < 60 kg Körpergewicht zulassungskonform mit Ticagrelor bzw. Clopidogrel erfolgt.

Umgang mit Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese

Die Behandlung mit Prasugrel ist bei Patientinnen und Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall in der Anamnese kontraindiziert [14]. Dies ist auf eine Subgruppenanalyse der Studie TRITON-TIMI 38 zurückzuführen, in der Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese vs. Patientinnen und Patienten ohne TIA oder Schlaganfall in der Anamnese untersucht worden waren. Dabei zeigte sich ein Nachteil für Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für den Endpunkt schwere Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese [22,32].

In den Studien H7T-MC-TACE und ISAR-REACT 5 waren Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen worden (siehe Tabelle 14). Eine diesbezügliche Anpassung der Patientenpopulation war für diese Studien daher nicht erforderlich. In die Gesamtpopulationen der Studien TRITON-TIMI 38, PHILO und PLATO waren dagegen 1 % bis 3 % Patientinnen und Patienten mit TIA und 2 % bis 7 % Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese eingeschlossen worden. Bei der Datenanforderung für die Nutzenbewertung wurden diese Patientinnen und Patienten deshalb bei der Definition der Teilpopulation für die Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Umgang mit der Erhaltungsdosis von ASS in den Studien

In den Fachinformationen von Prasugrel und Clopidogrel wird für die Kombinationstherapie eine ASS-Dosierung von 75 bis 325 mg pro Tag angegeben [13,14]. Ticagrelor sollte hingegen in Kombination mit einer niedrigen ASS-Erhaltungsdosis von 75 bis 150 mg pro Tag verabreicht werden [12]. In Leitlinien wird für alle 3 Wirkstoffe ebenfalls eine niedrige Erhaltungsdosis von ASS (75 bis 100 mg bzw. 75 bis 150 mg) empfohlen [4,8,11].

Hintergrund der niedrigen empfohlenen Erhaltungsdosis insbesondere bei Ticagrelor ist, dass sich eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und der ASS-Erhaltungsdosis in der Studie PLATO für den primären kombinierten Endpunkt schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis (MACE), bestehend aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt ohne stumme Infarkte und Schlaganfall, gezeigt hat [33]. Dazu wurden Subgruppenanalysen zum Vergleich von Ticagrelor und Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, nach Region (USA vs. Rest der Welt [Nicht-USA]) und verschiedenen Kategorien der

medianen ASS-Erhaltungsdosis (≥ 300 mg vs. > 100 bis < 300 mg vs. ≤ 100 mg) durchgeführt (siehe Abbildung 2). Dabei zeigte sich, dass bei hohen medianen ASS-Erhaltungsdosen (≥ 300 mg), die vor allem in den USA eingesetzt worden waren, ein Vorteil für Clopidogrel bestand, während bei niedrigen medianen ASS-Erhaltungsdosen (≤ 100 mg), die überwiegend im Rest der Welt eingesetzt worden waren, ein Vorteil für Ticagrelor bestand.

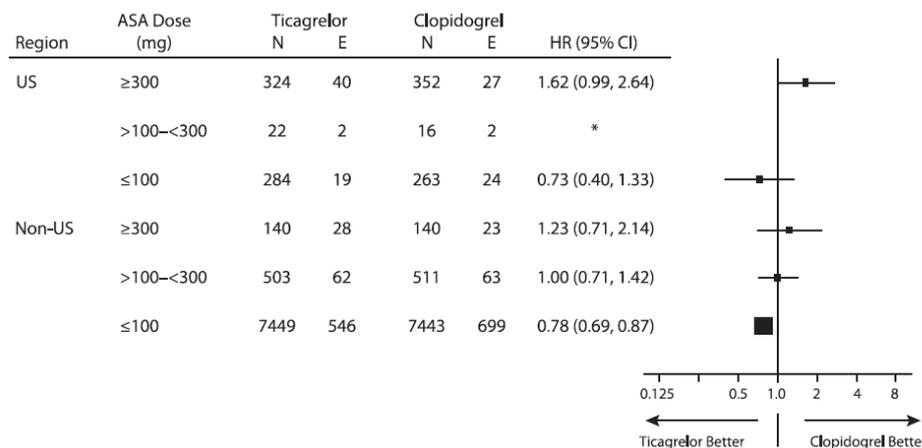


Abbildung 2: Vergleich von Ticagrelor vs. Clopidogrel für den primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt ohne stumme Infarkte, Schlaganfall) der Studie PLATO nach Region (USA vs. Rest der Welt [Nicht-USA]) und verschiedenen Kategorien der medianen ASS-Erhaltungsdosis (≥ 300 mg vs. > 100 bis < 300 mg vs. ≤ 100 mg)[33].

Demnach waren die Patientinnen und Patienten in den Studien TRITON-TIMI 38, H7T-MC-TACE und ISAR-REACT 5 zulassungskonform mit ASS behandelt worden. In den Studien PHILO und PLATO war allerdings eine ASS-Erhaltungsdosis von bis zu 325 mg pro Tag bis zu 6 Monate nach Stentimplantation erlaubt gewesen. Patientinnen und Patienten mit einer Erhaltungsdosis > 150 mg ASS wurden daher bei der Datenanforderung aus den Studien PHILO und PLATO ausgeschlossen.

Ähnlichkeit in Bezug auf den Zeitpunkt der PCI relativ zum Symptombeginn

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns der Studien PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE, TRITON-TIMI 38 und ISAR-REACT 5 zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts der PCI relativ zum Symptombeginn, wodurch weitere Anpassungen der angefragten Teilpopulationen notwendig waren bzw. weitere Informationen hierzu angefragt wurden, um die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen in Bezug auf dieses Kriterium einschätzen zu können. Dies wird nachfolgend getrennt für die Populationen STEMI + PCI und NSTEMI + PCI beschrieben.

STEMI + PCI: Zeitpunkt der PCI relativ zum Symptombeginn

Bei allen 5 Studien, für die Datenanfragen zu spezifischen Teilpopulationen gestellt wurden, war für Patientinnen und Patienten mit STEMI eine invasive Behandlung geplant worden. Dabei sollten die kardialen ischämischen Symptome bei Patientinnen und Patienten mit STEMI für die Studien PHILO, PLATO und ISAR-REACT 5 innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung begonnen haben. In die Studien TRITON-TIMI 38 sowie H7T-MC-TACE hingegen konnten gemäß Einschlusskriterien auch Patientinnen und Patienten mit STEMI eingeschlossen werden, die kardiale ischämische Symptome innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung hatten. Entsprechend konnten im Gegensatz zu den Studien PHILO, PLATO und ISAR-REACT 5 in den Studien TRITON-TIMI 38 sowie H7T-MC-TACE Patientinnen und Patienten mit STEMI mit sekundärer bzw. verzögerter PCI eingeschlossen werden (siehe Tabelle 14). Dabei wurde gemäß Studienplanung in der Studie TRITON-TIMI 38 davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn eine PCI erhielten, eine primäre PCI erhalten haben. Eine sekundäre PCI lag bei Patientinnen und Patienten vor, die zwischen 12 Stunden und 14 Tagen nach Symptombeginn eine PCI erhalten hatten [20].

In die Studie TRITON-TIMI 38 wurden insgesamt 3425 Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI eingeschlossen. Davon erhielten gemäß der oben genannten Zeiteinteilung von Symptombeginn bis zur PCI 2340 (68 %) Patientinnen und Patienten eine primäre PCI und 1085 (32 %) eine sekundäre (verzögerte) PCI [20]. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass publizierte Subgruppenanalysen zum Vergleich von Patientinnen und Patienten mit primärer und solchen mit sekundärer PCI in der Studie TRITON-TIMI 38 relevante Effektmodifikationen durch den Zeitpunkt der PCI zeigten. Insbesondere bei den Endpunkten periprozedurale Myokardinfarktlets und Blutungen liegt sogar eine Umkehr der Effektrichtung zu Studienende (Monat 15) vor (siehe Abbildung 3) [20,34]. Damit zeigt sich, dass der Zeitpunkt der PCI relativ zum Symptombeginn einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Dieser Faktor ist deshalb für die Prüfung der Ähnlichkeit von Studien für eine NMA von Bedeutung.

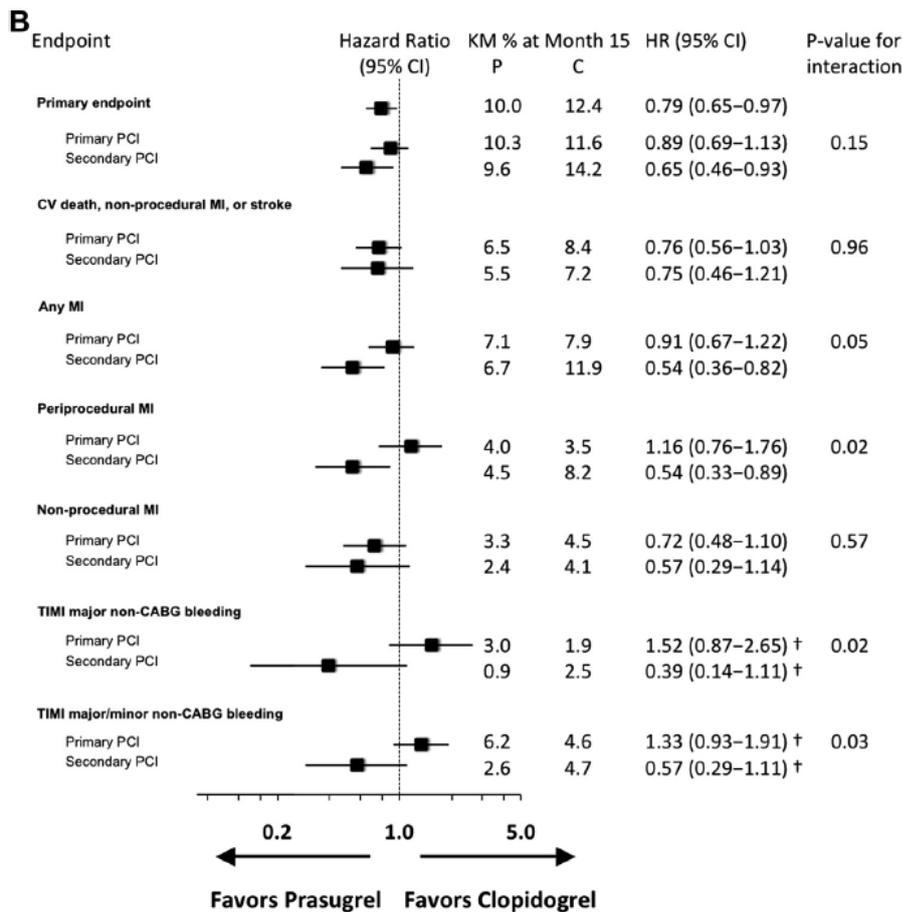


Abbildung 3: Forest Plot zum Vergleich der Therapieeffekte bei Patientinnen und Patienten mit STEMI mit primärer vs. sekundärer PCI in der Studie TRITON-TIMI 38 zum Zeitpunkt Monat 15 [20].

Als Maß für die Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf den Zeitpunkt der Durchführung der PCI (primär vs. sekundär) wurde daher die Zeit von Symptombeginn bis zur invasiven Behandlung näher betrachtet.

Tabelle 1 zeigt die Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur (invasiven) Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI in den Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE.

Tabelle 1: STEMI + PCI – Zeit von Symptombeginn bis zur (invasiven) Behandlung

| Studie | ISAR-REACT 5 | | TRITON-TIMI 38 | | H7T-MC-TACE | | PLATO | | PHILO | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Ticagrelor + ASS | Prasugrel + ASS | Prasugrel + ASS | Clopidogrel + ASS | Prasugrel + ASS | Clopidogrel + ASS | Ticagrelor + ASS | Clopidogrel + ASS | Ticagrelor + ASS | Clopidogrel + ASS |
| | N ^a = 833 | N ^a = 820 | N ^a = 1769 | N ^a = 1765 | N ^a = k. A. | N ^a = k. A. | N ^a = 2638 | N ^a = 2604 | N ^a = 191 | N ^a = 190 |
| Zeit von Symptombeginn bis PCI [Stunden], Median [Q1; Q3] | k. A. | k. A. | 6,8 [3,3; 29,2] | 6,0 [3,1; 27,5] | k. A. | k. A. | 4,7 [3,1; 8,5] | 4,6 [3,0; 8,0] | 5,4 [2,8; 13,3] | 4,1 [2,5; 9,5] |
| Zeit von Symptombeginn bis 1. Dosis [Stunden], Median [Q1; Q3] | k. A. | k. A. | 7,0 [3,7; 28,5] | | k. A. | k. A. | 4,3 [2,8; 7,8] | 4,3 [2,8; 7,8] | 5,4 [2,5; 12,0] | 3,9 [2,3; 8,8] |
| Zeit von Symptombeginn bis Randomisierung [Stunden], Median [Q1; Q3] | 3,2 [1,8; 7,8] ^b | 3,0 [1,9; 8,7] ^b | <u>PCI gesamt:</u> 6,4 [2,9; 27,8] 5,6 [2,8; 26,9] | | k. A. | k. A. | 4,1 [2,6; 7,4] | 4,0 [2,5; 7,1] | 5,1 [2,2; 11,3] | 3,7 [2,1; 8,8] |
| | | | <u>primäre PCI:</u> 3,8 [2,3; 6,6] | | | | | | | |
| | | | <u>sekundäre PCI:</u> 46,9 [25,5; 86,2] | | | | | | | |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme ins Krankenhaus fehlen bei 120 Patientinnen und Patienten im Ticagrelor-Arm und bei 111 Patientinnen und Patienten im Prasugrel-Arm.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; Q1: 25 %-Quartil; Q3: 75 %-Quartil</p> | | | | | | | | | | |

Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur PCI liegen für die Studien TRITON-TIMI 38, PLATO und PHILO vor. Die mediane Zeit bis zur PCI war bei den Patientinnen und Patienten der Studie TRITON-TIMI 38 deutlich länger als bei denjenigen in der Studie PLATO, was sich insbesondere im 3. Quartil zeigt (TRITON-TIMI 38: 27,5 bzw. 29,2 Stunden; PLATO: 8,0 bzw. 8,5 Stunden; PHILO: 9,5 bzw. 13,3 Stunden). Dies zeigt, dass in der Studie TRITON-TIMI 38 bei einem relevanten Anteil von Patientinnen und Patienten eine lange Zeit von Symptombeginn bis zur PCI vergangen ist. Für die Studie ISAR-REACT 5 liegen keine Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur PCI vor. Anhand der Angaben der Studien TRITON-TIMI 38, PLATO und PHILO ist zu erkennen, dass die Zeit von Symptombeginn bis Randomisierung als Annäherung an die Zeit von Symptombeginn bis zur PCI angesehen werden kann. Hierzu liegen auch Angaben für die Studie ISAR-REACT 5 vor. Dabei zeigt sich, dass die mediane Zeit von Symptombeginn bis Randomisierung in der Studie TRITON-TIMI 38 im Vergleich zur ISAR-REACT 5 nahezu doppelt so lang war. Betrachtet man die Angaben für die Studie TRITON-TIMI 38 getrennt für die primäre und die sekundäre PCI, ist zu erkennen, dass diese langen Zeiten maßgeblich durch diejenigen Patientinnen und Patienten hervorgerufen wurden, die eine sekundäre PCI erhielten. Daher stellte sich insgesamt die Frage, ob die Patientinnen und Patienten der Studie TRITON-TIMI 38 in Bezug auf das Kriterium Zeit von Symptombeginn bis zur PCI ähnlich genug zu den Patientenpopulationen der anderen Studien (ISAR-REACT 5, PLATO und PHILO) sind, um in einer NMA gemeinsam betrachtet werden zu können.

Bei Betrachtung der Zeiten von Symptombeginn bis zur Randomisierung als Näherung für die Zeit von Symptombeginn bis zur PCI für Patientinnen und Patienten mit STEMI mit primärer PCI der Studie TRITON-TIMI 38 (Median 3,8 Stunden) zeigt sich, dass diese vergleichbar mit denen der Studien ISAR-REACT 5 (Median 3,0 bzw. 3,2 Stunden), PLATO (4,0 bzw. 4,1 Stunden) und PHILO (3,7 bzw. 5,1 Stunden) sind (siehe Tabelle 1). Um die Daten aus der Studie TRITON-TIMI 38 für Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI in der Bewertung gegebenenfalls dennoch berücksichtigen zu können, wurden daher bei der Anfrage beim Hersteller die Daten zu Patientinnen und Patienten mit STEMI, die eine primäre PCI erhalten hatten, angefordert. Dabei wurde die primäre PCI-Strategie gemäß der Angabe in der aktuellen ESC-Leitlinie zum STEMI als Durchführung einer PCI innerhalb von 24 Stunden nach Diagnose definiert [8,9].

Die Studie H7T-MC-TACE weist ein ähnliches Design wie die Studie TRITON-TIMI 38 auf. Dabei liegen allerdings im Studienbericht für die Studie H7T-MC-TACE keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit primärer bzw. sekundärer PCI sowie zur Zeit von Symptombeginn bis zur PCI (bzw. bis zur Randomisierung oder der 1. Dosis) vor. Daher war unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI in Bezug auf dieses Kriterium ähnlich genug zu den Patientenpopulationen der anderen Studien sind. Um dies einschätzen zu können, wurden im Rahmen der Datenanfrage an den Hersteller Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit primärer bzw. sekundärer PCI sowie zur Zeit

von Symptombeginn bis zur PCI (bzw. bis zur Randomisierung oder der 1. Dosis) erfragt (siehe Abschnitt A6.1.4).

Die angefragten Daten zu den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE wurden vom Hersteller jedoch nicht übermittelt. Unabhängig davon ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Studie H7T-MC-TACE die Ergebnisse der Studie TRITON-TIMI 38 aufgrund ihrer Größe nicht hätten infrage stellen können. In den potenziell für die Bewertung relevanten Armen der Studie H7T-MC-TACE wurden 149 Patientinnen und Patienten mit STEMI eingeschlossen. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit PCI liegen in den Studienunterlagen nur für die ACS-Gesamtpopulation (N = 252 bezogen auf das Full Analysis Set) vor, wobei 88 % (N = 221) der Patientinnen und Patienten eine PCI erhalten haben. In der Studie TRITON-TIMI 38 erhielten insgesamt 2340 Patientinnen und Patienten mit STEMI eine primäre PCI (definiert als ≤ 12 Stunden von Symptombeginn bis PCI). Der Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie H7T-MC-TACE macht damit deutlich weniger als 10 % des Studienpools für den Vergleich von Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS aus.

Wegen der fehlenden Daten zu den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE ist die Datenbasis für den Vergleich von Prasugrel vs. Ticagrelor über den Brückenkomparator Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, unvollständig und es kann keine Aussage zum Nutzen bzw. Schaden im Vergleich untereinander in der Patientenpopulation STEMI + PCI für die 2 Wirkstoffe getroffen werden.

NSTEMI / IA + PCI: Zeitpunkt der PCI relativ zum Symptombeginn

Bezüglich des Zeitpunkts der PCI bei Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI zeigen sich analog zu den STEMI + PCI-Populationen Abweichungen in den Studiendesigns der Studien PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE, TRITON-TIMI 38 und ISAR-REACT 5. In der Studie PHILO sollten die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien eine primäre PCI erhalten. In der Studie PLATO konnten Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden unabhängig davon, ob eine PCI geplant war oder nicht, während in den Studien H7T-MC-TACE, TRITON-TIMI 38 und ISAR-REACT 5 eine invasive Behandlung bzw. PCI zu Studienbeginn geplant war (siehe Tabelle 14). Dabei unterscheiden sich die Einschlusskriterien auch in Bezug auf die Zeit von Symptombeginn bis Randomisierung. In der Studie ISAR-REACT 5 sollten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 48 Stunden vor Randomisierung kardiale ischämische Symptome gehabt haben, in der Studie PLATO innerhalb von 24 Stunden und in den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE innerhalb von 72 Stunden.

In Tabelle 2 sind die Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur (invasiven) Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI in den Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE dargestellt.

Tabelle 2: NSTEMI / IA + PCI – Zeit von Symptombeginn bis zur (invasiven) Behandlung

| Studie | ISAR-REACT 5 | | TRITON-TIMI 38 | | H7T-MC-TACE | | PLATO | | PHILO | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Ticagrelor + ASS | Prasugrel + ASS | Prasugrel + ASS | Clopidogrel + ASS | Prasugrel + ASS | Clopidogrel + ASS | Ticagrelor + ASS | Clopidogrel + ASS | Ticagrelor + ASS | Clopidogrel + ASS |
| | N ^a = 1179 | N ^a = 1186 | N ^a = 5044 | N ^a = 5030 | N ^a = k. A. | N ^a = k. A. | N ^a = 1383 | N ^a = 1370 | N ^a = 167 | N ^a = 166 |
| Zeit von Symptombeginn bis PCI [Stunden], Median [Q1; Q3] | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 16,7 [8,7; 23,8] | 16,8 [9,3; 23,4] | 12,5 [6,1; 22,8] | 11,8 [5,0; 24,2] |
| Zeit von Symptombeginn bis 1. Dosis [Stunden], Median [Q1; Q3] | k. A. | k. A. | 29,7 [17,4; 49,8] | | k. A. | k. A. | 13,4 [7,0; 19,8] | 14,0 [7,7; 20,2] | 9,0 [5,0; 15,3] | 9,2 [4,6; 16,7] |
| Zeit von Symptombeginn bis Randomisierung [Stunden], Median [Q1; Q3] | 16,3 [8,0; 35,0] ^b | 16,0 [7,8; 34,6] ^b | 28,9 [16,6; 48,6] | 29,0 [16,7; 49,0] | k. A. | k. A. | 12,9 [6,7; 19,0] | 13,4 [7,0; 19,3] | 8,4 [4,2; 14,7] | 8,2 [4,2; 15,6] |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme ins Krankenhaus fehlen bei 279 Patientinnen und Patienten im Ticagrelor-Arm und bei 278 Patientinnen und Patienten im Prasugrel-Arm</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; Q1: 25 %-Quartil; Q3: 75 %-Quartil</p> | | | | | | | | | | |

Angaben zur Zeit von Symptombeginn bis zur PCI liegen nur für die Studien PLATO und PHILO vor. Bei Betrachtung der Zeit von Symptombeginn bis zur Randomisierung als Näherung für die Zeit von Symptombeginn bis zur PCI zeigen sich analog zu den STEMI + PCI-Patientenpopulationen auch bei den NSTEMI / IA + PCI-Populationen deutliche Unterschiede zwischen den Studien (siehe Tabelle 2). In der Studie TRITON-TIMI 38 ist die mediane Zeit von Symptombeginn bis zur Randomisierung mit ca. 29 Stunden wesentlich länger als in den Studien ISAR-REACT 5 (ca. 16 Stunden), PHILO (ca. 8 Stunden) und PLATO (ca. 13 Stunden). Für die Studie H7T-MC-TACE lagen hierzu keine Angaben in den Studienunterlagen vor. Daher stellte sich insgesamt auch für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI die Frage, ob die Patientinnen und Patienten der Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE in Bezug auf dieses Kriterium ähnlich genug zu den Patientenpopulationen der anderen Studien (ISAR-REACT 5, PLATO und PHILO) sind, um in einer NMA gemeinsam betrachtet werden zu können.

Auch wenn unklar ist, ob die fehlenden Informationen zum Zeitpunkt der PCI relativ zum Symptombeginn bei NSTEMI / IA + PCI eine vergleichbare Relevanz haben wie bei STEMI + PCI (siehe oben), sind Angaben zur Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit primärer bzw. sekundärer PCI sowie der Zeit von Symptombeginn bis zur PCI notwendig, um so ggf. eine ausreichend ähnliche Teilpopulation insbesondere in der Studie TRITON-TIMI 38 identifizieren zu können. Aus diesem Grund wurden weitere Informationen zu diesen Kriterien bei den Herstellern angefragt. Aufgrund der fehlenden Datenlieferung von Daiichi Sankyo zu den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE liegen allerdings für die Patientenpopulation NSTEMI / IA + PCI keine ausreichenden Informationen vor, um zu beurteilen, ob eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA der Studien TRITON-TIMI 38 oder H7T-MC-TACE gebildet werden kann, die hinreichend ähnlich zu den Patientinnen und Patienten der Studien ISAR-REACT 5, PLATO und PHILO ist. Die Datenbasis für den Vergleich von Prasugrel vs. Clopidogrel vs. Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, ist damit unvollständig und es kann keine Aussage zum Nutzen bzw. Schaden im Vergleich untereinander in der Patientenpopulation NSTEMI / IA + PCI getroffen werden.

Zusammenfassung des Ergebnisses der Datenanforderung zu Teilpopulationen der relevanten Studien

Der für die Studien PHILO und PLATO verantwortliche Hersteller sowie der Autor der Studie ISAR-REACT 5 stellten die benötigten Analysen zu Teilpopulationen ihrer Studien zur Verfügung. Aufgrund der fehlenden Datenlieferung von Daiichi Sankyo zu den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE sowohl für STEMI + PCI als auch für NSTEMI / IA + PCI lagen keine ausreichenden Daten vor, um die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit primärer und verzögerter PCI bzw. der Zeit von Symptombeginn bis zur PCI prüfen zu können bzw. eine Teilpopulation abgrenzen zu können, die eine ausreichende Ähnlichkeit zu den übrigen identifizierten Studien aufweist. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulationen gemeinsam in einer NMA hätten betrachtet werden können oder nicht. Dies ist problematisch vor dem Hintergrund der Größe der Studie TRITON-TIMI 38 und der Tatsache, dass es sich bei den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE um die einzigen Studien im Netzwerk für den Vergleich von Clopidogrel + ASS vs. Prasugrel + ASS für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI handelt bzw. diese Studien für Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI einen relevanten Anteil der Evidenz zu Prasugrel + ASS ausmachen.

Insgesamt kann daher auf Basis der verfügbaren Daten für die Wirkstoffe Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel, jeweils in Kombination mit ASS, keine Aussage zu einem Nutzen bzw. Schaden im Vergleich untereinander getroffen werden.

5 Diskussion der vorliegenden Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Bewertung war es, den Nutzen bzw. Schaden der Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor im Anwendungsgebiet Prasugrel-haltiger Arzneimittel, also zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ACS mit primärer oder verzögerter PCI, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen einer NMA zu vergleichen. Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, wären dafür insbesondere hinreichend ähnliche Daten aus den Studien zu Patientinnen und Patienten, die eine PCI erhalten haben, getrennt für STEMI und NSTEMI / IA erforderlich gewesen. Aufgrund der fehlenden Datenlieferung zu den Studien zum Vergleich von Prasugrel und Clopidogrel, insbesondere zur Studie TRITON-TIMI 38, war die Datenbasis für die Bewertung unvollständig.

Um dennoch abschätzen zu können, ob Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden für den Vergleich von Clopidogrel vs. Prasugrel vs. Ticagrelor getroffen werden können, wurden die verfügbaren Daten der 3 mit Abstand größten Studien TRITON-TIMI 38 (Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS, N = 13.608), PLATO (Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS, N = 18.624) und ISAR-REACT 5 (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS, N = 4018) herangezogen. Dabei wurden ausschließlich die Endpunkte Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt MACE) und schwere Blutungen für verschiedene Patientenpopulationen der Studien explorativ in einer NMA betrachtet. Die eingehenden Daten und die Ergebnisse werden im Folgenden ausführlich erläutert.

Datenbasis für den explorativen Vergleich von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor

Die für den explorativen Vergleich von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor betrachteten Patientenpopulationen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Überblick über die für explorativen NMAs verwendeten Patientenpopulationen

| | PLATO (Ticagrelor vs. Clopidogrel) | ISAR-REACT 5 (Ticagrelor vs. Prasugrel) | TRITON-TIMI 38 (Prasugrel vs. Clopidogrel) |
|---|--|--|---|
| ACS | Studienpopulation <ul style="list-style-type: none"> keine Anpassung der Patientenpopulation an die Zulassung der Wirkstoffe 64 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine PCI | Studien- und Zulassungspopulation <ul style="list-style-type: none"> In der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant. (84 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine PCI.) Anpassungen der Populationen an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe waren nicht notwendig; die Studienpopulation entspricht damit der Zulassungspopulation. | Studienpopulation <ul style="list-style-type: none"> In der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant. (99 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine PCI.) Es erfolgte keine weitere Anpassung an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe. Beim Hersteller angeforderte Daten zu den Zulassungspopulationen sowie zu der Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit primärer PCI (Ähnlichkeitsaspekt) wurden nicht übermittelt. |
| STEMI | | | |
| NSTEMI / IA | | | |
| ACS + PCI | Zulassungspopulation <ul style="list-style-type: none"> zur Randomisierung geplante invasive Behandlung ≤ 150 mg ASS als Erhaltungsdosis ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese | | |
| STEMI + PCI | | | |
| NSTEMI / IA + PCI | | | |
| ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; IA: instabile Angina Pectoris; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIA: transitorisch ischämische Attacke | | | |

Um die Ergebnisse für verschiedene Konstellationen betrachten zu können, wurden verschiedene Populationen in NMAs herangezogen: jeweils die komplette Population der Patientinnen und Patienten mit ACS (ACS-Population), die Population der Patientinnen und Patienten mit STEMI (STEMI-Population) und die Population der Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA (NSTEMI / IA-Population). Zusätzlich wurden diese 3 Populationen auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschränkt betrachtet, die eine PCI erhalten hatten (ACS + PCI, STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI). Die NMAs wurden somit für insgesamt 6 verschiedene Populationen durchgeführt.

Für die Populationen ACS, STEMI und NSTEMI / IA wurden die Berechnungen ohne Berücksichtigung der in den Datenanforderungen genannten Spezifikationen und Unterschiede in den Endpunkt-Operationalisierungen durchgeführt. Für die Populationen ACS + PCI, STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI wurden für die Studien PLATO und ISAR-REACT 5 die Ergebnisse aus den Datenlieferungen der Hersteller- bzw. Autorenanfragen verwendet, um der Zulassung der einzelnen Wirkstoffe zu entsprechen. Dies betrifft insbesondere die Studie PLATO, da hier der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne PCI in der Gesamtpopulation bei 36 % lag und zudem ca. 10 % der Patientinnen und Patienten eine hohe Erhaltungsdosis ASS (> 150 mg) erhalten haben. Für die ACS + PCI-Population wurden dabei die Ergebnisse der Teilpopulationen STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI metaanalytisch

zusammengefasst (Modell mit festem Effekt). Für die Studie PLATO liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt schwere Blutungen für die jeweiligen Zulassungspopulationen (ACS + PCI, STEMI + PCI und NSTEMI + PCI) vor, da der Hersteller die Daten nicht übermittelt hat (siehe Abschnitt A3.1.2.1.3). Von einer Nachforderung der Daten wurde vor dem Hintergrund der fehlenden Datenlieferung von Daiichi Sankyo zur Studie TRITON-TIMI 38 abgesehen. Aufgrund der fehlenden Datenlieferung von Daiichi Sankyo wurde für die Studie TRITON-TIMI 38 für alle betrachteten Populationen auf die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation für die Berechnungen zurückgegriffen. Dabei ist anzumerken, dass in dieser Studie für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant war und 99 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine PCI erhalten haben. Weitere, in der Datenanforderung an den Hersteller geforderte Anpassungen der Patientenpopulation sind nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.1). Hierbei ist insbesondere auf den Unterschied in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit sekundärer PCI in der Studie TRITON-TIMI 38 und die damit verbundene Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.1, Abbildung 3) hinzuweisen. Darüber hinaus wurde keine abschließende Relevanzprüfung der gelieferten Teilpopulationen und keine weitere Ähnlichkeitsprüfung der Patientenpopulationen und der Endpunkt-Operationalisierungen vorgenommen. Dies ist bei der vergleichenden Interpretation der Ergebnisse der Einzelstudien und der NMA zu berücksichtigen.

Ergebnisse der explorativen NMAs der Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor

Die Ergebnisse der direkten Vergleiche der Studien PLATO, ISAR-REACT 5 und TRITON-TIMI 38 zu den Endpunkten Gesamtmortalität, MACE und schwere Blutungen sind für die verschiedenen Patientenpopulationen in Abschnitt A8, Tabelle 21 bis Tabelle 23 deskriptiv dargestellt. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden explorativ NMAs für die jeweiligen Patientenpopulationen berechnet (Abschnitt A8, Tabelle 24 bis Tabelle 26). In Tabelle 4 sind die Effektschätzungen aus den explorativen NMAs der Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zum Vergleich der verschiedenen Studien- und Zulassungspopulationen deskriptiv dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Clopidogrel für Patientinnen und Patienten mit STEMI mit PCI nicht zugelassen ist (siehe Kapitel 3).

Tabelle 4: Deskriptive Darstellung der Effektschätzung aus den explorativen NMAs der Wirkstoffvergleiche Prasugrel vs. Clopidogrel vs. Ticagrelor

| Endpunkt Vergleich (jeweils plus ASS) | ACS Effektschätzung (HR) | | STEMI Effektschätzung (HR) | | NSTEMI / IA Effektschätzung (HR) | |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---|---|--|
| | ACS- Population ^a | ACS + PCI- Population ^b | STEMI- Population ^a | STEMI + PCI- Population ^b | NSTEMI / IA- Population ^a | NSTEMI / IA + PCI- Population ^b |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| Prasugrel vs. Clopidogrel | 0,84 | 0,92 | 0,77 | 0,83 | 0,86 | 0,89 |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel | 0,87 | 1,04 | 0,82 | 1,01 | 0,94 | 1,00 |
| Ticagrelor vs. Prasugrel | 1,04 | 1,14 | 1,07 | 1,22 | 1,09 | 1,12 |
| MACE | | | | | | |
| Prasugrel vs. Clopidogrel | 0,76 | 0,76 | 0,76 | 0,78 | 0,77 | 0,72 |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel | 0,89 | 0,91 | 0,89 | 0,95 | 0,89 | 0,82 |
| Ticagrelor vs. Prasugrel | 1,18 | 1,19 | 1,16 | 1,23 | 1,16 | 1,13 |
| Schwere Blutungen | | | | | | |
| Prasugrel vs. Clopidogrel | 1,18 | – ^c | 1,01 | – ^c | 1,33 | – ^c |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel | 1,14 | – ^c | 1,00 | – ^c | 1,12 | – ^c |
| Ticagrelor vs. Prasugrel | 0,96 | – ^c | 0,99 | – ^c | 0,84 | – ^c |
| <i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen.</i> | | | | | | |
| fett: statistisch signifikanter Unterschied | | | | | | |
| a. Studienpopulationen: keine Anpassung der Patientenpopulationen der in die NMA eingehenden Studien ISAR-REACT 5, TRITON-TIMI 38 und PLATO an die Zulassung der Wirkstoffe, siehe Tabelle 3 | | | | | | |
| b. Zulassungspopulation: Anpassung der Patientenpopulationen der in die NMA eingehenden Studie PLATO an die Zulassung der Wirkstoffe; für die Studie ISAR-REACT 5 entspricht die Zulassungspopulation der Studienpopulation; für die Studie TRITON-TIMI 38 wurden aufgrund fehlender Daten die Studienpopulationen verwendet, siehe Tabelle 3 | | | | | | |
| c. NMA aufgrund fehlender Daten zu schweren Blutungen für die Studie PLATO nicht durchführbar | | | | | | |
| ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | | | | | |

Die Berechnungen zeigen, dass sich die Effektschätzungen in Abhängigkeit von der betrachteten Patientenpopulation (ACS vs. STEMI vs. NSTEMI / IA) und der Berücksichtigung der Zulassungen der Wirkstoffe (Studienpopulationen vs. Zulassungspopulationen) unterscheiden. Ersteres zeigt sich beispielsweise beim Endpunkt schwere Blutungen für den

Vergleich Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS, wobei sich für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA (Hazard Ratio [HR]: 1,33) ein deutlicher numerischer Nachteil von Clopidogrel + ASS gegenüber Prasugrel + ASS andeutet, während sich bei Patientinnen und Patienten mit STEMI kein Unterschied (HR: 1,01) zeigt.

Der Unterschied zwischen der Betrachtung der Studienpopulation im Vergleich zur Zulassungspopulation wird beim Vergleich von Ticagrelor vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, für den Endpunkt Gesamtmortalität deutlich. Dabei gibt es bei Patientinnen und Patienten mit ACS Hinweise auf eine Umkehr der Effektrichtung: In der Studienpopulation liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS vor, während in der Zulassungspopulation ein Nachteil von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS besteht. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich auch in der STEMI-Population beim Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS (Studienpopulation im Vergleich zur Zulassungspopulation: HR: 1,07 bzw. 1,22). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Ergebnisse der Studie TRITON-TIMI 38 (Prasugrel vs. Clopidogrel) – unabhängig davon, ob eine primäre oder eine sekundäre PCI in der Studie durchgeführt worden war – in die NMA eingingen. Wie bereits in Abschnitt 4.1 erläutert, zeigt sich in der Studie TRITON-TIMI 38 bei verschiedenen Endpunkten eine Effektmodifikation zwischen Patientinnen und Patienten, die mit einer primären PCI behandelt worden waren, und solchen, die mit einer sekundären PCI behandelt worden waren. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine Angaben zu Subgruppenanalysen nach primärer und sekundärer PCI vor. Es ist dennoch möglich, dass der Effekt in der STEMI-Zulassungspopulation (HR: 1,22) zum Vorteil von Prasugrel überschätzt wurde.

Zusammenfassend zeigt sich, dass sowohl die getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen STEMI und NSTEMI / IA als auch die Berücksichtigung der Zulassungen der Wirkstoffe für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA wichtig sind. Aussagen zum Vergleich von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor sind allerdings auch in den jeweiligen Zulassungspopulationen aufgrund der Datenkonstellation sowie der fehlenden Berücksichtigung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen und der Endpunkt-Operationalisierungen nur sehr eingeschränkt möglich. Insgesamt ist jedoch zu konstatieren, dass bei Betrachtung der verfügbaren Daten für keinen der Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor ein eindeutiger Vorteil zu erkennen ist.

6 Fazit

Da die angeforderten Daten zu Teilpopulationen der Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE vom Hersteller nicht übermittelt wurden, ist die Datenbasis für den Vergleich Prasugrel vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS, sowohl für Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI als auch für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA + PCI unvollständig.

Die beiden Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE sind die einzige identifizierte Evidenz für den Vergleich von Prasugrel vs. Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS. Insbesondere durch das Fehlen geeigneter Daten aus der sehr großen Studie TRITON-TIMI 38 fehlt ein bedeutender Teil der Daten sowohl für Prasugrel als auch für Clopidogrel. Die Auswertung der verfügbaren limitierten Daten stellt damit keine valide Entscheidungsgrundlage für den G-BA dar. Aus einer explorativen Betrachtung der verfügbaren Ergebnisse ist für keinen der Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor ein eindeutiger Vorteil zu erkennen.

Insgesamt wird für die Wirkstoffe Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel, jeweils in Kombination mit ASS, kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden im Vergleich zu den jeweils anderen Wirkstoffen abgeleitet.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, in dem Anwendungsgebiet Prasugrel-haltiger Arzneimittel „Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ACS mit primärer oder verzögerter PCI“ beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung eines Fragenkatalogs sowie die Beratung zu spezifischen Fragestellungen im Einzelfall.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A2 Details der Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [35] durchgeführt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ACS (d. h. instabiler AP, NSTEMI oder STEMI), bei denen eine primäre oder verzögerte PCI durchgeführt wurde, eingeschlossen.

Die vorliegende Bewertung sollte getrennt für Patientinnen und Patienten mit STEMI und Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA, jeweils mit primärer oder verzögerter PCI erfolgen. Dies begründet sich zum einen in der Zulassung von Clopidogrel, welches für Patientinnen und Patienten mit STEMI mit PCI nicht zugelassen ist [13]. Zum anderen liegen für Patientinnen und Patienten mit STEMI und solchen mit NSTEMI / IA getrennte Leitlinien mit unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen und eine unterschiedliche Dringlichkeit in der Behandlung vor [3,4,7,8]. Eine ausführliche Erläuterung findet sich in Kapitel 3 der vorliegenden Bewertung.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Clopidogrel¹, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, sollten untereinander verglichen werden und sind damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

Aus einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse (NMA) vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [36] zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) beim ACS geht hervor, dass für jeden der 3 Vergleiche mindestens 1 große, direkt vergleichende Studie vorliegt, sodass für jeden Vergleich sowohl direkte als auch indirekte Evidenz innerhalb dieses Netzwerks eingeht. Auf den Einschluss von Studien, die die genannten Wirkstoffkombinationen mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen, wurde daher mit Ausnahme von ASS verzichtet. Die ausschließliche Berücksichtigung von ASS als möglicher Brückenkomparator begründet sich darin, dass für den Vergleich von Clopidogrel + ASS gegenüber ASS eine, bereits in der IQWiG-Bewertung A04-01B herangezogene, RCT (CURE-Studie) mit einer großen Patientenpopulation vorliegt [15]. Aufgrund ihrer Größe hätte diese Studie einen relevanten Beitrag zur vorliegenden Nutzenbewertung leisten können, sofern für Prasugrel + ASS bzw. Ticagrelor + ASS ebenfalls Studien zum Vergleich gegenüber ASS vorgelegen hätten.

¹ inklusive der Fixkombination mit Clopidogrel und ASS

Die Anwendung von Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS als Prüf- oder Vergleichsintervention musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen [12-14,19].

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiovaskuläre Morbidität
 - zerebrovaskuläre Morbidität
 - gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Blutungen

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche patientenrelevante Endpunkte ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht sollten daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.5 Studiendauer

Das Risiko für ein Rezidivereignis nach ACS ist im 1. Jahr sehr hoch (9 bis 10 %), wobei die meisten Rezidivereignisse in den ersten 3 Monaten nach ACS auftreten [11]. Daher wurden Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten eingeschlossen.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

| Einschlusskriterien | |
|--|---|
| E1 | Erwachsene (Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre) mit ACS, bei denen eine primäre oder verzögerte PCI durchgeführt wurde (siehe auch Abschnitt A2.1.1) |
| E2 | Prüfintervention: Behandlung mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, gemäß Zulassung (siehe auch Abschnitt A2.1.2) |
| E3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleichsintervention: Behandlung mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, gemäß Zulassung (siehe auch Abschnitt A2.1.2) ▪ Brückenkomparator: Um Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor innerhalb einer gemeinsamen Analyse untereinander vergleichen zu können, wurden neben Studien, die die genannten Wirkstoffe direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die diese Wirkstoffe mit dem möglichen Brückenkomparator ASS vergleichen (siehe auch Abschnitt A2.1.2). |
| E4 | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert |
| E5 | Studientyp: RCT |
| E6 | Studiendauer: ≥ 3 Monate (siehe auch Abschnitt A2.1.5) |
| E7 | Sprache: Publikationssprache Deutsch oder Englisch (siehe Abschnitt A2.1.6) |
| E8 | Vollpublikation verfügbar ^a |
| <p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [37] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statement [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalizylsäure; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; PCI: perkutane Koronarintervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | |

A2.1.8 Besonderheiten im Vorgehen

Aus der NMA vom NICE [36] zur DAPT beim ACS geht hervor, dass sich für jeden der 3 Vergleiche die Größe der eingeschlossenen RCTs erheblich unterscheidet. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten reicht dabei von weniger als 100 bis zu

mehreren 1000 Patientinnen und Patienten. Da Ergebnisse aus kleinen Studien in der Regel die Ergebnisse aus großen Studien nicht infrage stellen können, sollten für den Rapid Report nur die Studien berücksichtigt werden, deren Patientenpopulationen zusammen mehr als 90 % des Studienpools des jeweiligen Vergleichs ausmachen. Ausnahmen sollten kleinere Studien bilden, in denen zusätzliche, bisher nicht berücksichtigte Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) berichtet werden.

A2.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben hätten, wären die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst worden. Es war geplant, die jeweils vorgenommenen Änderungen im Rapid Report explizit zu vermerken.

A2.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database, sowie auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 14.05.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich im Abschnitt A7.1.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle Basis-SÜ infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden konnte. Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht

identifiziert werden, wurden die zugrundeliegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion sollten nicht übernommen werden.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgte nach Fertigstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien.

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden konnte (siehe Abschnitt A2.2.1), sollte diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen werden. Dieser Teil der Informationsbeschaffung sollte um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum ergänzt werden.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - CENTRAL
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Darüber hinaus wurde in folgendem Studienregister, für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, nach Ergebnisberichten gesucht:

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Arzneimittel-Informationssystem
- Herstelleranfragen
Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben wurden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingingen, wurden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wurden folgende Hersteller:
 - AstraZeneca GmbH
 - Daiichi Sankyo Europe GmbH
 - Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
 - Food and Drug Administration
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen

Generikahersteller wurden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten waren.

A2.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den Studienregistern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal und EU Clinical Trials Register wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet. Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen sollten aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert werden. Sollten sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen ergeben, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, sollte dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt werden.

In die Nutzenbewertung einfließende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend dargestellt und endpunktspezifisch pro Studie auf ihr Verzerrungspotenzial überprüft werden (siehe Abschnitt A2.3.2). Anschließend sollten die Informationen zusammengeführt und analysiert werden. Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen sollte in jedem Fall erfolgen.

Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, die mehrere Prüfinerventionen direkt miteinander vergleicht, bewertet werden. Für Studien, die ausschließlich einen indirekten

Vergleich von Prüfinerventionen ermöglichen, sollte die Bewertung des Verzerrungspotenzials nur dann erfolgen, wenn es als Faktor bei der Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen (siehe Abschnitt A2.3.3) oder für die Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war. Ausschlaggebend für die Beleglage ist das Verzerrungspotenzial bei einem statistisch signifikanten Unterschied auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für mindestens 1 Prüfinervention nur 1 Studie vorliegt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet werden.

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien sollte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft werden. Sollte bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt werden, sollte dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch gelten, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls sollten anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung finden.

A2.3.3 Netzwerk-Metaanalysen

Um die Prüfinerventionen innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, war geplant, bevorzugt Netzwerk-Metaanalysen (NMAs) einzusetzen. Dadurch sollten auch solche Vergleiche ermöglicht werden, für die keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt. Sollte die Durchführung einer NMA nicht möglich sein, sollte die Analyse ausschließlich, falls vorhanden, auf direkten Vergleichen von 2 der genannten Prüfinerventionen beruhen. Sollte keine NMA möglich sein und sollten keine direkten Vergleiche von Prüfinerventionen vorliegen, war

geplant, paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher [39] durchzuführen. Für die statistische Auswertung sollten die Ergebnisse aus Intention-to-treat(ITT)-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden.

Die Voraussetzung dafür, eine NMA oder indirekte Vergleiche durchzuführen und zu interpretieren, sollte eine ausreichende Strukturqualität sein. Diese liegt vor, wenn jeweils die Annahme von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt ist:

1) Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

Ähnlichkeit liegt vor, wenn Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Effektschätzungen in allen Studien vergleichbar ausgeprägt sind. Dazu zählen:

- Studiencharakteristika (z. B. Studiendauer)
- Patientencharakteristika (z. B. Alter, Geschlecht)
- Krankheitscharakteristika (z. B. Gefäßerkrankungen in der Anamnese)
- Interventionscharakteristika (z. B. Begleittherapien)
- Endpunktoperationalisierung

Sollten Faktoren, die auf Ähnlichkeit geprüft werden, in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt sein, sollte nicht mehr von einer ausreichenden Ähnlichkeit ausgegangen werden und keine gemeinsame Analyse erfolgen. Stattdessen sollten für Teilmengen von Studien, in denen vergleichbare Ausprägungen vorliegen, jeweils Analysen durchgeführt werden. Beispielsweise sollten Teilnetzwerke oder nur einzelne Vergleiche betrachtet werden können.

2) Überprüfung der Homogenitätsannahme

Homogenität liegt vor, wenn für jeden Vergleich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien (Vergleich einer Prüfintervention mit einer oder mehreren anderen Prüfinerventionen oder mit einem Brückenkomparator) homogen sind. Von homogenen Effekten sollte ausgegangen werden, wenn durch den entsprechenden statistischen Test [40] keine bedeutsame Heterogenität angezeigt wurde. Sollten heterogene Effekte vorliegen, sollte untersucht werden, welche Faktoren (unter anderem klinische und methodische) diese Heterogenität möglicherweise erklären können (siehe Aufzählungspunkt 4). Es sollten außerdem weitere Ergebnisse aus Regressions- und Subgruppenanalysen einbezogen werden können, wenn entsprechende Daten verfügbar waren. Gegebenenfalls sollten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Einflussfaktoren erfolgen.

3) Überprüfung der Konsistenzannahme

Für valide Ergebnisse ist die Konsistenz innerhalb des Netzwerks notwendig. Diese sollte vorliegen, wenn die Schätzungen aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen. Die Konsistenz sollte mit der Methode der Knotenteilung (Node Splitting [41]) überprüft werden: Sollte für einen Vergleich von 2 Prüfinerventionen direkte Evidenz vorliegen, der diesbezügliche Effekt aber auch indirekt geschätzt werden können, dann sollten 2 Effektschätzungen betrachtet werden: Die Effektschätzung aus direkter Evidenz sollte mit der Effektschätzung verglichen werden, die sich aus der NMA unter Ausschluss dieser direkten Evidenz ergibt. Sollte ein Test auf Gleichheit beider Effekte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Niveau $\alpha = 0,05$) nachweisen, sollte davon ausgegangen werden, dass an der betrachteten Stelle des Netzwerks keine Inkonsistenz vorliegt. Sollten Unterschiede festgestellt werden, sollte die Ähnlichkeit der Studien nochmals überprüft und das Netzwerk gegebenenfalls angepasst werden (siehe Aufzählungspunkt 4).

4) Vorgehen bei bedeutsamer Heterogenität oder Inkonsistenz

Sollte bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz vorliegen, sollte in den ersten Schritten untersucht werden, ob Faktoren, für die bei Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien Unsicherheiten entstanden, erklärende Faktoren für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz sein können. Diese Faktoren sollten nacheinander untersucht (zum Beispiel Alter, den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren) werden. Sollten diese Faktoren keine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz sein, sollten nachfolgend weitere Faktoren separat und nacheinander untersucht werden, die in der Projektskizze für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien spezifiziert sind. Sollte keiner der Faktoren, die für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien berücksichtigt wurden, eine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz sein, sollte das Verzerrungspotenzial als möglicher erklärender Faktor untersucht werden. Sollte mindestens 1 Studie in einem Prüfschritt ausgeschlossen werden, sollte für den so reduzierten Studienpool erneut die Homogenitäts- und Konsistenzannahme (sofern auf Basis der Studienlage möglich) geprüft werden.

NMAs und indirekte Vergleiche sollten zwar auch durchgeführt werden, wenn nicht alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar waren, weil beispielsweise keine ausreichende Anzahl von Studien vorlagen. In keinem Fall sollte aber eine der Annahmen offensichtlich verletzt sein.

NMAs sollten vorzugsweise mit frequentistischen Methoden (Modelle mit zufälligen Effekten) berechnet werden [42,43]. Bayessche Verfahren sollten ersatzweise verwendet werden. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen sollte gemäß den Kriterien erfolgen, die in den Allgemeinen Methoden 6.1 [35] genannt sind. Als Ergebnisse der jeweiligen Analysen

sollten die resultierenden gemeinsamen (gepoolten) geschätzten Effekte inklusive Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Als Effektmaß sollte für stetige Variablen die Mittelwertdifferenz herangezogen werden. Sollte aus der finalen NMA mindestens 1 statistisch signifikanter Effekt resultieren und keine validierte bzw. etablierte skalenspezifische Irrelevanzschwelle vorliegen, sollte in einer anschließenden Analyse als Effektmaß die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, in Form von Hedges' g) verwendet werden. In diese anschließende Analyse sollten dieselben Studien der finalen NMA einbezogen werden. Dabei sollte von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, wenn das 95 %-Konfidenzintervall (KI) eines Effekts vollständig unterhalb von $-0,2$ beziehungsweise vollständig oberhalb von $0,2$ liegt.

Bei binären Variablen sollten Analysen primär anhand des relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden [44]. Sollten die für eine Analyse notwendigen Schätzungen für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

In der Regel sollten für die vorliegende Nutzenbewertung ausreichend ähnliche Operationalisierungen, Analysearten und Zeitpunkte berücksichtigt werden, die mehrheitlich in den eingeschlossenen Studien vorliegen.

Im Kontext der NMAs sollten folgende Begriffe verwendet werden:

- Vorläufige Analyse: 1. Analyse auf Basis eines Studienpools, der aus der Ähnlichkeitsprüfung hervorgegangen ist und für den keine bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz beobachtet wird (sofern die Prüfungen möglich sind). An die vorläufige Analyse können sich Sensitivitätsanalysen anschließen (Abschnitt A2.3.4).
- Finale Analyse: Analyse für einen Endpunkt unter Berücksichtigung der vorläufigen Analyse und der Sensitivitätsanalysen, auf der die Ableitung der Beleglage basiert

Forest Plots sollten für die vorläufige Analyse dargestellt werden, allerdings ausschließlich bei bedeutsamer Heterogenität. Der verwendete Programmcode sollte im Rapid Report veröffentlicht werden.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Sollten Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren bestehen, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, war es

geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen sollte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen können. Ein als nicht robust eingestufter Effekt sollte zum Beispiel dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird werden konnte (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es war geplant, die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, zu untersuchen. Ziel sollte es sein, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts-beziehungswise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. In die Untersuchung sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Subgruppenanalysen sollten nur durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Geschlecht
- Schwere der Erkrankung

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6) können.

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen werden. Dabei sollten 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich sein: Es sollte entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser

3 Situationen vorliegen. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit für den Nachweis eines höheren Nutzens oder höheren Schadens sollte bei einer NMA für jeden Vergleich der genannten Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der direkten und der indirekten Evidenz bewertet werden.

Die Aussagesicherheit eines direkten Vergleichs sollte sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien richten. Die qualitative Ergebnissicherheit sollte abhängig vom Design der Studie beurteilt werden. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sollten eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit haben.

Die Aussagesicherheit eines Vergleichs aus einer NMA sollte neben den vorhergehend beschriebenen Aspekten von der Strukturqualität abhängig sein. Indirekte Vergleiche, die ausschließlich auf Basis indirekter Evidenz erfolgen sollten, sollten bei guter Strukturqualität und einer ausreichenden Zahl von Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial höchstens eine mäßige Aussagesicherheit aufweisen. Sollten einzelne Aspekte der Strukturqualität nicht bewertbar sein, sollte die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs höchstens gering sein.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 8 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A5.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 18.10.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A5.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 3 Designpublikationen sowie 2 Publikationen mit Zwischenergebnissen, die für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar waren, identifiziert. Die ausgeschlossenen Dokumente wurden 4 Studien ohne berichtete Ergebnisse zugeordnet (siehe Abschnitt A3.1.4).

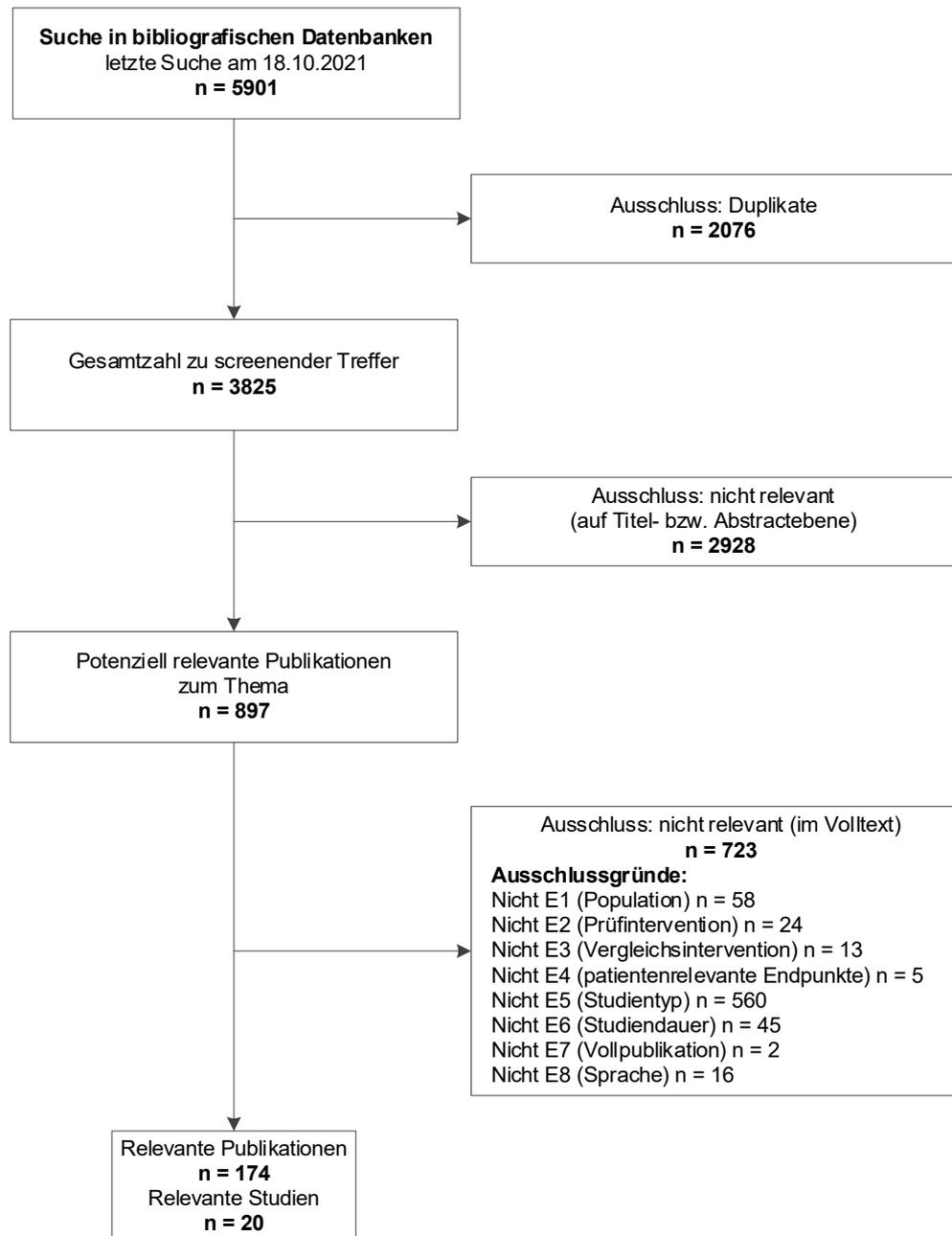


Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Vergleich Studie | Studienregister-ID | Studienregister | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|---|----------------------|----------------------------------|--|
| Prasugrel + ASS vs. Ticagrelor + ASS | | | |
| ISAR-REACT 5 | NCT01944800 | ClinicalTrials.gov [45] | nein |
| | 2013-002272-40 | EU Clinical Trials Register [46] | nein |
| | Drks00005441 | DRKS [47] | nein |
| Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS | | | |
| Elderly ACS-2 | NCT01777503 | ClinicalTrials.gov [48] | nein |
| | 2012-002882-37 | EU Clinical Trials Register [49] | nein |
| H7T-MC-TACE | NCT00830960 | ClinicalTrials.gov [23] | ja |
| TRITON-TIMI 38 | NCT00097591 | ClinicalTrials.gov [50] | ja |
| | 2004-000023-15 | EU Clinical Trials Register [51] | ja |
| Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS | | | |
| AFFECT EV | NCT02931045 | ClinicalTrials.gov [52] | ja |
| HEALINGAMI | NCT02224534 | ClinicalTrials.gov [53] | nein |
| PHILO | NCT01294462 | ClinicalTrials.gov [54] | ja |
| | JPRN-JapicCTI-111474 | JPRN [55] | nein |
| PLATO | NCT00391872 | ClinicalTrials.gov [56] | ja |
| | 2006-000658-27 | EU Clinical Trials Register [57] | ja |
| PLEIO | NCT02618733 | ClinicalTrials.gov [58] | ja |
| TAILOR-PCI | NCT01742117 | ClinicalTrials.gov [59] | ja |
| TICAKOREA | NCT02094963 | ClinicalTrials.gov [60] | nein |
| | Kct0002923 | CRIS [61] | nein |
| ASS: Acetylsalicylsäure; CRIS: Clinical Research Information Service; DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; JPRN: Japan Primary Registries Network | | | |

Die Suche in Studienregistern ergab 1191 Treffer. In den Studienregistern wurden 11 relevante Studien identifiziert. Für alle 11 Studien lag eine Studienregistrierung vor, für 7 Studien enthielten die Studienregister Ergebnisberichte.

In den Studienregistern wurden darüber hinaus 6 Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

9 Registereinträge, die 8 Studien zugeordnet wurden, konnten nicht sicher eingeschlossen werden, da nicht ausreichend Informationen vorliegen. Bei allen 9 Studien fehlten Angaben zur Behandlung mit ASS und/oder der Studienmedikationen. 3 der 9 Studien (CTRI/2009/091/000571 [62], CTRI/2009/091/000976 [63] und CTRI/2009/091/001085 [64]) wurden bereits in der Nutzenbewertung A09-02 von Prasugrel [17] identifiziert. Die Studien bzw. Registereinträge werden nicht weiter berücksichtigt, da aufgrund der fehlenden Angaben zu ASS bzw. der Studienmedikationen die Ähnlichkeit zu anderen Studien im potenziellen Netzwerk nicht einschätzbar gewesen wäre.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 10.11.2021 statt.

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Alle Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie | Hersteller | Verfügbare Dokumente ^a |
|---|----------------|--|
| PHILO | AstraZeneca | Studienbericht [65] Zusatzanalysen [66] |
| PLATO | | Studienbericht [67] Zusatzanalysen [68] |
| TRITON-TIMI 38 | Daiichi Sankyo | Studienbericht [69] ^b |
| H7T-MC-TACE | | Studienbericht [50] ^b |
| CURE | Sanofi-Aventis | Studienbericht [70] |
| <p>a. Zusatzanalysen beziehen sich jeweils auf die in Abschnitt A6.1 beschriebenen Datenanfragen an Studiensponsoren.</p> <p>b. Der Hersteller hat zusätzlich angeforderte Auswertungen zu Teilpopulationen nicht übermittelt. Die Datengrundlage für den Studienpool ist daher unvollständig. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 4.1 erläutert.</p> | | |

Insgesamt wurden für 14 weitere Studien (AFFECT EV, DISPERSE-2, EndoTic, HEALING-AMI, PLEIO, NCT01826175, REDUCE-MVI, TAILOR PCI, TICA OCT, TIMES, TIPRIS, Tctr20170303002, Jprn-umin000016696 und Jprn-umin000015192) Anfragen an Hersteller gestellt, da die Studien entweder in der Studienliste des Herstellers aufgeführt waren oder der Hersteller als Sponsor oder Kollaborator im Registereintrag der Studien genannt war.

Für die Studie DISPERSE-2 wurden der Studienbericht [71] sowie 4 Publikationen [72-75] vom Hersteller übermittelt. Auf Basis der im Studienbericht enthaltenen Informationen wurde die Studie aufgrund der nicht zulassungskonformen Behandlung mit Ticagrelor von der Bewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt A5.2).

Für 9 (AFFECT EV [76], EndoTic [77], HEALING-AMI [24,78], PLEIO [79-81], REDUCE-MVI [82-84], TAILOR PCI [85], TICA OCT [86], TIMES [87] und Jprn-umin000015192 [88]) der verbleibenden 13 Studien wurden von den Herstellern Publikationen übermittelt, da es sich bei den Studien um extern finanzierte wissenschaftliche Forschung (Externally Sponsored Scientific Research) handele und dem Hersteller über die Publikationen hinausgehende Dokumente nicht vorlägen. Die 9 Studien wurden daher auf Basis der aus den verschiedenen

Rechercheschritten zur Verfügung stehenden Informationen bewertet. Von den 9 Studien wurden 4 Studien (AFFECT EV, HEALING-AMI, PLEIO, und TAILOR PCI) in den Studienpool der Nutzenbewertung aufgenommen (siehe Tabelle 10). Die verbleibenden 5 Studien (EndoTic, TICA OCT, TIMES, REDUCE-MVI und Jprn-umin000015192) wurden in weiteren Prüfschritten ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten (siehe A5.2).

Die verbleibenden 4 Studien (NCT01826175, TIPRIS, Tctr20170303002 und Jprn-umin000016696) wurden auf Basis der Registereinträge und den Angaben der Hersteller wie folgt bewertet: Die beiden Studien NCT01826175 [89] und TIPRIS [90] wurden gemäß der Angabe des Herstellers zurückgezogen. Aus den entsprechenden Registereinträgen geht zudem hervor, dass keine Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen wurden. Die Studie Jprn-umin000016696 [91] wurde laut Hersteller nicht begonnen. Dies geht auch aus dem entsprechenden Registereintrag hervor. Die Studien wurden daher nicht weiter betrachtet und von der Bewertung ausgeschlossen. Für die Studie Tctr20170303002 [92] gibt der Hersteller an, dass es sich nach seinen Informationen um eine in Thailand laufende nicht abgeschlossene Studie handele, in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen ein Verdacht auf koronare Herzkrankheit besteht und für die eine Koronarangiografie geplant ist. Die Studie wurde von der Bewertung ausgeschlossen, da das Einschlusskriterium zur Patientenpopulation nicht erfüllt war.

Anfrage von Ergebnissen zu Teilpopulationen

Für die vorliegende Bewertung wurden am 03.05.2022 bzw. 06.05.2022 für 4 Studien mit Studienberichten (PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38) Anfragen zu relevanten Teilpopulationen an die Hersteller versendet, da die jeweiligen Gesamtpopulationen die Voraussetzung einer zulassungskonformen Behandlung mit Prasugrel (H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38) bzw. Ticagrelor (PHILO und PLATO) nicht erfüllten (zur Erläuterung siehe Abschnitt 4.1). Dies war für die Studien TRITON-TIMI 38 und PLATO bereits aus vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Prasugrel [17] bzw. zur frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor [18] bekannt. Darüber hinaus wurden in der Definition der Patientenpopulationen weitere Anpassungen vorgenommen, wenn dies für die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen im Netzwerk notwendig war (zur Erläuterung siehe Abschnitt 4.1). Die Anfragen sind in Abschnitt A6.1 dargestellt.

Daiichi Sankyo

Der Hersteller Daiichi Sankyo hat die am 03.05.2022 bzw. 06.05.2022 angeforderten Analysen zu Teilpopulationen für die beiden Studien H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 nicht übermittelt. In einem Schreiben vom 25.05.2022 gibt der Hersteller an, dass diese Auswertungen nicht vorhanden seien und daher auch nicht übermittelt werden könnten. Es handele sich bei den angefragten Daten um bisher auch konzeptionell nicht entwickelte Datenanalysen. In einer Videokonferenz am 03.06.2022 und anschließendem Schriftverkehr

konnte nicht abschließend geklärt werden, warum auf Basis des vorhandenen Datensatzes der Studien keine neuen Auswertungen von Daiichi Sankyo durchgeführt werden können. Der Hersteller hat im Rahmen der Videokonferenz angegeben, zwar der Zulassungsinhaber für Prasugrel zu sein, aber für die Studien TRITON-TIMI 38 und H7-MC-TACE keine Datenhoheit zu besitzen. Eine Anfrage bei dem vorherigen Zulassungsinhaber Eli Lilly für die vorliegende Datenanforderung sei jedoch nicht erfolgt. Das IQWiG hat sowohl in der Videokonferenz als auch in einer E-Mail vom 09.06.2022 darum gebeten, schriftlich zu bestätigen, dass Daiichi Sankyo keinen Zugriff auf die Daten zu den Studien TRITON TIMI 38 und H7-MC-TACE hat. In diesem Zusammenhang sollte auch der Grund angegeben werden, weshalb auf eine Anfrage beim vorherigen Zulassungsinhaber Eli Lilly verzichtet wurde. In seinem Antwortschreiben vom 13.06.2022 gibt der Hersteller erneut an, dass die umfangreichen zusätzlichen Auswertungen von Daten nicht vorhanden seien und daher nicht übermittelt werden könnten. Es handele sich dabei nicht einfach um bisher unveröffentlichte Analysen. Vielmehr seien die gewünschten Analysen in Bezug auf die Studien TRITON-TIMI 38 und H7-MC-TACE schlichtweg nicht vorhanden und könnten auch nicht ohne Weiteres erstellt werden.

Insgesamt ist festzuhalten, dass durch die fehlende Datenübermittlung seitens des Herstellers ein bedeutender Teil der für die Bewertung relevanten Daten nicht vorliegt. Die Datenbasis des Studienpools ist damit sowohl für Prasugrel + ASS als auch Clopidogrel + ASS unvollständig, was auch Auswirkungen auf die Ergebnisse des gesamten Netzwerks für die vergleichende Bewertung der Wirkstoffe Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel, jeweils in Kombination mit ASS, hat. Auf Basis der verfügbaren Daten kann für die Wirkstoffe Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel, jeweils in Kombination mit ASS, keine Aussage zu einem Nutzen bzw. Schaden im Vergleich untereinander getroffen werden.

Astra Zeneca

Der Hersteller AstraZeneca hat die angeforderten Auswertungen zu den Teilpopulationen der Studien PHILO und PLATO fristgerecht übermittelt. Zu den angeforderten Blutungsendpunkten hat der Hersteller angegeben, dass die Blutungen nicht in der angeforderten Operationalisierung (Bleeding Academic Research Consortium[BARC]-Kriterien) erhoben wurden und hat daher keine Auswertungen geliefert. Die in den Studien erhobenen Daten zu Blutungen wurden mittels der PLATO-Kriterien erhoben. Anhand der PLATO-Kriterien hätte allerdings eine Operationalisierung gebildet werden können, die hinreichend nah an den BARC-Kriterien ist. Auf eine Nachforderung dieser Daten wurde allerdings vor dem Hintergrund der fehlenden Datenlieferung von Daiichi Sankyo verzichtet.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA und der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A7.3. Die Suche fand am 01.02.2022 statt.

A3.1.2.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden 3 relevante Dokumente zu 4 Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

Tabelle 8: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie(n) | Verfügbare Dokumente ([Zitat]) |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| CURE | Abschlussbericht A04-01B [15] |
| H7T-MC-TACE,_TRITON-TIMI 38 | Abschlussbericht A09-02 [17] |
| PLATO und TRITON-TIMI 38 | Dossierbewertung A11-02 [18] |

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A7.3. Die Suche fand am 09.12.2021 statt.

A3.1.2.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A5.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurde eine Autorenanfrage ausschließlich für die Studie ISAR-REACT 5 versendet (Tabelle 9). Diese mit ca. 4000 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten große Studie stellt die einzige Studie für den direkten Vergleich von Ticagrelor (N = 2012) vs. Prasugrel (N = 2006) dar (siehe auch Tabelle 10). Die Studie war somit von besonderer Relevanz für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Auf weitere Autorenanfragen zu IITs wurde im Rahmen des Projekts verzichtet, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden. Die Information aus der eingegangenen Antwort zur Studie ISAR-REACT 5 ist in die Studienbewertung eingeflossen. Die Anfrage ist in Abschnitt A6.2 dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|--------------|---|----------------------------------|--|
| ISAR-REACT 5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anforderung von Auswertungen zu Teilpopulationen (siehe Abschnitt A6.2) | ja | <ul style="list-style-type: none"> ▪ die angeforderten Auswertungen zu den Teilpopulationen wurden übermittelt [45] |

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 20 Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10), die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon waren 11 Studien für die Nutzenbewertung geeignet. 9 Studien waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Für 7 der 9 Studien lagen keine Auswertungen getrennt nach den Teilpopulationen STEMI und NSTEMI/IA vor und keine der Teilpopulationen umfasste $\geq 80\%$ der gesamten Studienpopulation. 2 der 9 Studien untersuchen den Vergleich von Clopidogrel + ASS gegenüber ASS. Die Vergleichsintervention ASS stellt allerdings keinen geeigneten Brückenkompator im Studienpool dar, da keine andere Studie mit einem Vergleich gegenüber ASS identifiziert werden konnte.

Die Datenbasis für die Nutzenbewertung ist allerdings aufgrund der fehlenden Datenlieferung des Herstellers der Studien H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (siehe Abschnitt A3.1.2.1.3 und Abschnitt 4.1) unvollständig. Da dadurch ein relevanter Teil der für die vorliegende Bewertung relevanten Daten fehlt, konnte keine vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor durchgeführt werden (zur näheren Erläuterung siehe Abschnitt 4.1).

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Verfügbare Dokumente | | | Eignung für die Nutzenbewertung (ja / nein) | |
|---|--|--|---|---|--------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich) | | Sonstige Dokumente |
| Prasugrel + ASS vs. Ticagrelor + ASS | | | | | |
| ISAR-REACT 5 | ja [21,93-104] | ja [45-47] / nein | nein | ja [45] ^a | ja ^b |
| Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS | | | | | |
| Dasbiswas 2013 | ja [105] | nein / nein | nein | nein | nein ^c |
| Elderly ACS-2 | ja [106-110] | ja [48,49] / nein | nein | nein | nein ^c |
| H7T-MC-TACE | ja [111] | ja [23] / ja [23] | ja [50] | ja [17] | ja ^d |
| TRITON TIMI-38 | ja [20,22,34,112-143] | ja [50,51] / ja [50,51] | ja [69] | ja [17,18] | ja ^d |
| Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS | | | | | |
| AFFECT EV | ja [76,144] | ja [52] / ja [52] | nein | nein | nein ^c |
| HEALING-AMI | ja [24,78] | ja [53] / nein | nein | nein | ja ^e |
| Lu 2016 | ja [145] | nein / nein | nein | nein | nein ^c |
| PHILO | ja [25] | ja [54,55] / ja [54] | ja [65,66] | nein | ja ^b |
| PLATO | ja [26,33,146-218] | ja [56,57] / ja [56,57] | ja [67,68] | ja [18] | ja ^b |
| PLEIO | ja [79-81] | ja [58] / ja [58] | nein | nein | nein ^c |
| Qiu 2020 | ja [30] | nein / nein | nein | nein | ja ^f |
| TAILOR-PCI | ja [85,219,220] | ja [59] / ja [59] | nein | nein | nein ^c |
| Tang 2016 | ja [27] | nein / nein | nein | nein | ja ^e |
| TICAKOREA | ja [28] | ja [60,61] / nein | nein | nein | ja ^b |
| Wu 2018 | ja [29] | nein / nein | nein | nein | ja ^g |
| Yang 2018 | ja [221] | nein / nein | nein | nein | nein ^c |
| Yang 2020 | ja [31] | nein / nein | nein | nein | ja ^h |
| Clopidogrel + ASS vs. ASS | | | | | |
| CURE | ja [222-246] | nein / nein | ja [70] | ja [15] | nein ⁱ |
| Zhang 2019 | ja [247] | nein / nein | nein | nein | nein ⁱ |

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Verfügbare Dokumente | | | Eignung für die Nutzenbewertung (ja / nein) |
|---|--|--|---|--------------------|---|
| | | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich) | Sonstige Dokumente | |
| <p>a. nicht öffentlich zugänglich</p> <p>b. Für die Studie liegen Daten zu Patientinnen und Patienten mit STEMI + PCI als auch zu solchen mit NSTEMI / IA + PCI vor.</p> <p>c. Es liegen keine Angaben oder Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen STEMI + PCI bzw. NSTEMI/IA + PCI vor (siehe Kapitel 3) oder keine der relevanten Teilpopulationen umfasst $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Patientenpopulation.</p> <p>d. Hersteller gesponserte Studie; die im Rahmen der Herstelleranfragen angefragten Daten zu Teilpopulationen wurden nicht übermittelt. Die Datenbasis für die Nutzenbewertung ist daher unvollständig. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 4.1 erläutert.</p> <p>e. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit STEMI mit PCI eingeschlossen.</p> <p>f. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit IA mit PCI eingeschlossen.</p> <p>g. $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen STEMI und wurden mit einer PCI behandelt</p> <p>h. $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen NSTEMI / eine IA und wurden mit einer PCI behandelt</p> <p>i. Die Studien CURE und Zhang 2019 untersuchen den Vergleich von Clopidogrel + ASS vs. ASS. Die Vergleichsintervention ASS stellt allerdings keinen geeigneten Brückenkomparator im Studienpool dar, da keine andere Studie mit einem Vergleich gegenüber ASS identifiziert werden konnte. Die beiden Studien werden daher für die Bewertung nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; IA: instabile Angina Pectoris</p> | | | | | |

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 11 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 11: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie | Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat | Studientyp | Geplante Fallzahl | Status (ggf. geplantes Studienende) |
|--|--|------------|-------------------|-------------------------------------|
| Prasugrel + ASS vs. Ticagrelor + ASS | | | | |
| RAPID | Studienregistereintrag, NCT01510171 [248] Ergebnispublikation [249] ^b | RCT | 50 ^a | abgeschlossen |
| Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS | | | | |
| lrct20180205038626n9 | Studienregistereintrag, lrct20180205038626n9 [250] | RCT | 128 | unklar ^c |
| NCT04057300 | Studienregistereintrag, NCT04057300 [251] | RCT | 1038 ^a | unklar ^d |
| TIME | Studienregistereintrag, NCT02026219 [252] Designpublikation [253] Ergebnispublikation [254] ^b | RCT | 76 ^a | abgeschlossen |
| TROUPER | Studienregistereintrag, NCT03357874 [255] Designpublikation [256] | RCT | 514 | laufend (08/2023) |
| VaLiDate-R | Studienregistereintrag, NCT03775746 [257] 2018-003299-11 [258] Designpublikation [259] | RCT | 150 ^e | unklar ^f |
| <p>a. aktuelle Fallzahl</p> <p>b. Es wurden bereits Zwischenergebnisse publiziert, die jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar waren.</p> <p>c. Die Studie wurde am 13.07.2021 registriert. Die Rekrutierung sollte am 23.08.2021 beginnen und am 20.03.2022 beendet sein. Weitere Informationen zum aktuellen Status der Studie liegen im Registereintrag nicht vor.</p> <p>d. Die Studie wurde am 01.10.2018 gestartet. Der Studienstatus gemäß Registereintrag ist laufend. Die Studie sollte am 31.12.2021 beendet worden sein. Die letzte Aktualisierung des Registereintrags erfolgte am 19.04.2019. Weitere Informationen zum aktuellen Status der Studie liegen nicht vor.</p> <p>e. 2 der 3 Studienarme (50 Patientinnen und Patienten / Arm) relevant</p> <p>f. Im EU Register für klinische Studien ist kein Studienstatus angegeben. Im Studienregistereintrag von ClinicalTrials.gov ist der Status der Studie unklar. Die Studie wurde am 08.01.2019 gestartet und sollte im Dezember 2021 beendet werden. Die letzte Aktualisierung des Registereintrags erfolgte am 12.02.2020. Weitere Informationen zum aktuellen Status der Studie liegen nicht vor.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure</p> | | | | |

A3.2 Studiencharakteristika der für die Bewertung geeigneten Studien

Nachfolgend sind die Studiencharakteristika der 11 für die Nutzenbewertung geeigneten Studien (siehe Abschnitt A3.1.3) dargestellt.

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|---------------------------------|-------------------------|--|---|---|--|---|
| Ticagrelor vs. Prasugrel | | | | | | |
| ISAR- REACT 5 | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre), die aufgrund eines ACS <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSTEMI / IA innerhalb von 48 Stunden vor Randomisierung ▪ STEMI innerhalb von 24 Stunden vor Randomisierung hospitalisiert wurden und für die eine invasive Strategie (z. B. Koronarangiografie) geplant war | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 2012) ▪ Prasugrel + ASS (N = 2006) | 23 Zentren in Deutschland und Italien 09/2013–k. A. ^b | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 12 Monate ▪ Beobachtungsdauer: bis zu 3 Jahre | primär: kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, MI, Schlaganfall) sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, Blutungsereignisse (BARC-Kriterien), UEs |

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|---|---|---|
| Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | | | |
| HEALING-AMI | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit erstmaligem STEMI und geplanter, ereignisloser ^c pPCI (< 12 Stunden nach Symptombeginn) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 266^d) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 260^d) | 10 Zentren in Südkorea 10/2014–k. A. ^e | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer: 6 Monate | <p>primär: LV-Remodeling-Index, NT-proBNP-Werte</p> <p>sekundär: Blutungsereignisse (BARC- und PLATO-Kriterien)</p> |
| PHILO | RCT, doppel-blind, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 20 Jahre), die aufgrund eines ACS (STEMI oder NSTEMI / IA) hospitalisiert wurden (≤ 24 Stunden nach Symptombeginn) und für die eine pPCI geplant war | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 401) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 400) | 94 Zentren in Japan, Taiwan, und Süd-Korea 02/2011–07/2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer: 6–12 Monate^f | <p>primär: schwere Blutungsereignisse (PLATO-Kriterien), kombinierter Endpunkt (vaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall)</p> <p>sekundär: kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, Blutungsereignisse (PLATO-Kriterien), Gesamtmortalität, UEs</p> |
| PLATO | RCT, doppel-blind, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre), die aufgrund eines ACS (STEMI mit geplanter pPCI oder NSTEMI / IA) hospitalisiert wurden (≤ 24 Stunden nach Symptombeginn) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 9333) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 9291) | 862 Zentren in 43 Ländern weltweit 10/2006–02/2009 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer: 6–12 Monate^f | <p>primär: kombinierter Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, MI, Schlaganfall), schwere Blutungsereignisse (PLATO-Kriterien)</p> <p>sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, Blutungsereignisse (PLATO-Kriterien), UEs</p> |

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|-----------|----------------------------|---|---|--|--|--|
| Qiu 2020 | RCT, parallel ^g | Erwachsene (≥ 60 Jahre), die aufgrund einer erstmaligen IA mit einer PCI behandelt wurden | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 64) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 64) | 1 Zentrum in China 01/2018–10/2019 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer : 3 Monate | primär / sekundär^h: kombinierter Endpunkt aus klinischen Symptomen und EKG, UEs |
| Tang 2016 | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (> 18 Jahre), die aufgrund eines STEMI hospitalisiert wurden (< 12 Stunden nach Symptombeginn) und für die eine pPCI geeignet ist | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 210^d) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 210^d) | 2 Zentren in China 01/2013–k. A. ⁱ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: k. A. ▪ Beobachtungsdauer: 6 Monate | primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, MI, ungeplante Revaskularisierung, Schlaganfall) ▪ Bedarf an GPIIb/IIIa-Inhibitoren ▪ kombinierter Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI und Schlaganfall) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungsereignisse (TIMI-Kriterien) |
| TICAKOREA | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre), die aufgrund eines ACS (STEMI oder NSTEMI / IA) hospitalisiert wurden (< 24 Stunden nach Symptombeginn) und für die eine früh invasive Behandlung geplant war | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 400) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 400) | 10 Zentren in Südkorea 07/2014–09/2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer: 12 Monateⁱ | primär: klinisch signifikante Blutungsereignisse (PLATO-Kriterien) sekundär: kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, Gesamtmortalität, Blutungsereignisse (PLATO-, TIMI- und BARC-Kriterien) |

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|-----------|-------------------------------|--|---|--|---|--|
| Wu 2018 | RCT, parallel ^l | Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines ACS (STEMI oder NSTEMI) hospitalisiert wurden und eine Notfall-PCI erhalten haben ^k | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor +ASS (N = 129) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 128) | 1 Zentrum in China 09/2015–k. A. ^l | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beobachtungsdauer: 12 Monate | primär / sekundär^h: kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, Blutungsereignisse, UEs |
| Yang 2020 | RCT, parallel ^l | Patientinnen und Patienten die aufgrund eines ACS hospitalisiert wurden ^m | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticagrelor + ASS (N = 100) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 100) | 1 Zentrum in China 01/2016–k. A. ⁿ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: k. A. ▪ Beobachtungsdauer: 12 Monate | primär / sekundär^h: kardiovaskuläre Mortalität (plötzlicher Herztod) |

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|----------------------------------|-----------------------------|--|---|---|---|--|
| Prasugrel vs. Clopidogrel | | | | | | |
| H7T-MC-TACE | RCT, doppel-blind, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit ACS <ul style="list-style-type: none"> ▫ moderater bis Hochrisiko- NSTEMI / IA ≤ 72 Stunden nach Symptombeginn und TIMI-Risikoscore ≥ 3 oder ▫ STEMI ≤ 14 Tage nach Symptombeginn und geplanter PCI | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 75 Jahre und Körpergewicht ≥ 60 kg: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prasugrel, 10 mg + ASS (N = 124) ▫ Prasugrel, 7,5 mg + ASS^o (N = 124) ▫ Prasugrel, 5 mg + ASS^o (N = 137) ▫ Clopidogrel, 75 mg + ASS (N = 138) ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre oder Körpergewicht < 60 kg: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prasugrel, 5 mg + ASS^o (N = 96) ▫ Clopidogrel, 75 mg + ASS^o (N = 100) | 38 Zentren in China, Südkorea, Taiwan und Thailand 02/2009–06/2010 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer: 90 Tage nach Anfangsdosis | <p>primär: Plättchenreaktivität (PRU)</p> <p>sekundär: kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, Blutungsereignisse (TIMI-Kriterien), UEs</p> |

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|----------------|-----------------------------|---|--|--|---|--|
| TRITON-TIMI 38 | RCT, doppel-blind, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten mit ACS <ul style="list-style-type: none"> ▫ moderater bis Hochrisiko-NSTEMI / IA ≤ 72 Stunden nach Symptombeginn oder ▫ STEMI ≤ 14 Tage nach Symptombeginn und geplanter PCI | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prasugrel + ASS (N = 6813) ▪ Clopidogrel + ASS (N = 6795) | 725 Zentren in 30 Länder weltweit 11/2004–07/2007 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungs- und Beobachtungsdauer: 6–15 Monate^p | <p>primär: kombinierter Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall)</p> <p>sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, Blutungsereignisse (TIMI-Kriterien), UEs</p> |

Tabelle 12: Charakterisierung der potenziell für die Bewertung geeigneten Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (N) | Ort und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|------------|--------------------|--------------------------------------|--------------|----------------------------------|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. gemäß Studienprotokoll sollte die letzte Patientin / der letzte Patient die Studie im Januar 2021 beenden</p> <p>c. ereignislose pPCI im Index-Gefäß (lokalisiert in der proximalen oder mittleren Region einer großen epikardialen Koronararterie) mit TIMI Grad 0, 1 oder 2 zum Zeitpunkt der Angiografie</p> <p>d. Anzahl Patientinnen und Patienten, die vor der PCI randomisiert wurden</p> <p>e. zum Ende der Studie liegen keine Angaben vor, zum Ende der Rekrutierung liegen in den Studienpublikationen widersprüchliche Angaben vor</p> <p>f. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer war variabel und betrug je nach Eintrittszeitpunkt in die Studie mindestens 6 und maximal 12 Monate. 1 Monat nach dem letzten Studienbesuch erfolgte ein Follow-up Besuch.</p> <p>g. k. A. zur Verblindung</p> <p>h. keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten</p> <p>i. Rekrutierungsende war im April 2015, und die Nachbeobachtung war für 6 Monate geplant.</p> <p>j. 1 Monat nach dem letzten Studienbesuch erfolgte ein Follow-up Besuch.</p> <p>k. ≥ 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen STEMI</p> <p>l. Rekrutierungsende war im Januar 2017, und die Nachbeobachtung war für 1 Jahr nach PCI geplant.</p> <p>m. alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten eine PCI; ≥ 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen NSTEMI / eine IA</p> <p>n. Rekrutierungsende war im Dezember 2016, und die Nachbeobachtung war für 1 Jahr nach PCI geplant.</p> <p>o. Die Arme sind für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre und Körpergewicht ≥ 60 kg sind die 5 mg und 7,5 mg Dosierungen nicht zulassungskonform. Die 5 mg Dosis ist zwar für die Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre oder Körpergewicht < 60 kg zugelassen, allerdings erfolgte hier die Aufsättigung nicht zulassungskonform mit einer 30 mg Dosis.</p> <p>p. Das Studienende war geplant, wenn die folgenden 3 Bedingungen erfüllt waren: mediane Behandlungsdauer 12 Monate; alle Patientinnen und Patienten wurden mindestens 6 Monate beobachtet; bei geschätzt 875 Patientinnen und Patienten mit NSTEMI / IA ist ein Ereignis des primären kombinierten Endpunkts aufgetreten. Eine Abschlussvisite war 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant.</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; BARC: Bleeding Academic Research Consortium; GP IIb/IIIa: Glykoprotein-IIb/IIIa; IA: instabile Angina Pectoris; IRA: Infarkt-bezogene Arterie; k. A.: keine Angabe; LV: linksventrikulär; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenerhebungsinfarkt; NT-proBNP: N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Vorläuferpeptids; PCI: perkutane Koronarintervention; PLATO: PLATelet inhibition and Patient Outcomes; pPCI: primäre perkutane Koronarintervention; PRU: Einheit der Plättchenreaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STE: ST-Streckenerhebung; STEMI: ST-Streckenerhebungsinfarkt; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

A3.3 Weitere Charakteristika der Studien mit Hersteller- bzw. Autorenanfragen (ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38)

Für die Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 wurden Hersteller- bzw. Autorenanfragen zu spezifischen, für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen gestellt. Nachfolgend sind die Interventionscharakteristika (siehe Abschnitt A3.3.1), Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt A3.3.2) sowie Patientencharakteristika zu verschiedenen Patientenpopulationen (gesamte Studienpopulation, STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI, siehe Abschnitt A3.3.3) dieser Studien dargestellt.

A3.3.1 Interventionscharakteristika

Nachfolgend werden die Interventionscharakteristika der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 dargestellt.

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich | Begleittherapie |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Ticagrelor vs. Prasugrel | | | |
| ISAR-REACT 5 | Ticagrelor oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 180 mg^a ▫ ED 90 mg 2-mal/Tag + ASS <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 150–500 mg oral oder i. v. ▫ ED 75–150 mg/Tag oral oder i. v. | Prasugrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 60 mg^a ▫ ED 10 mg/Tag oder 5 mg/Tag bei Alter ≥ 75 Jahre oder < 60 kg Körpergewicht + ASS <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 150–500 mg oral oder i. v. ▫ ED 75–150 mg/Tag oral oder i. v. | erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Wechsel zu Clopidogrel, falls Dreifachtherapie nötig ▫ andere Medikamente für Herzerkrankungen (Betablocker, ACE-Inhibitoren, Statine) oder periprozedurale Antikoagulantien (Bivalirudin, unfraktioniertes Heparin, GP IIb/IIIa Inhibitoren) nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes oder lokalen Leitlinien nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ siehe Ausschlusskriterien |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | |
| PHILO | Ticagrelor oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 180 mg^b ▫ ED 90 mg 2-mal/Tag + ASS ^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 162–330 mg/Tag^d ▫ ED 75–100 mg/Tag^e | Clopidogrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 300^b ▫ ED 75 mg/Tag +ASS ^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 162–330 mg/Tag^d ▫ ED 75–100 mg/Tag^e | erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ parenterale Antikoagulantien (z. B. unfraktioniertes Heparin) ▫ GP IIb/IIIa Inhibitoren ▫ andere Gerinnungshemmer (einschließlich NSAID, selektive Cyclooxygenase-2 Inhibitoren) nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ siehe Ausschlusskriterien |
| PLATO | Ticagrelor oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 180 mg^f ▫ ED 90 mg 2-mal/Tag + ASS ^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 160–500 mg^d ▫ ED 75–100 mg/Tag^g | Clopidogrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 300 mg^h ▫ ED 75 mg/Tag + ASS ^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 160–500 mg^d ▫ ED 75–100 mg/Tag^g | erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ parenterale Antikoagulantien (z. B. unfraktioniertes Heparin) ▫ GP IIb/IIIa Inhibitoren ▫ andere Gerinnungshemmer (NSAIDs, Dipyridamol, Cilostazol) nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ siehe Ausschlusskriterien |

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich | Begleittherapie |
|----------------------------------|--|---|--|
| Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
| H7T-MC-TACE | Prasugrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 60 mgⁱ ▫ ED 10 mg/Tag, + ASS <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 75–325 mg oral <li style="padding-left: 20px;">oder 250–500 mg i. v.^j ▫ ED^c 75–325 mg^k/Tag | Clopidogrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 300 mgⁱ ▫ ED 75 mg/Tag, + ASS <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 75–325 mg oral, <li style="padding-left: 20px;">oder 250–500 mg, i. v.^j ▫ ED^c 75–325 mg^k/Tag | erlaubt: <p>nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gerinnungshemmer während PCI ▫ GP IIb/IIIa Inhibitoren ▫ fibrinolytische Therapie nach PCI (bei erneutem MI oder andere Indikationen)^j ▫ andere Medikamente für Herzerkrankungen (z. B. Kalziumkanalblocker, Betablocker, ACE-Hemmer, ARB, Statine, Antiarrhythmika, Vassopressoren und -dilatoren) nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ siehe Ausschlusskriterien |
| TRITON-TIMI 38 | Prasugrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 60 mgⁱ ▫ ED 10 mg/Tag + ASS <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 75-325 mg oral, <li style="padding-left: 20px;">oder 250-500 mg i. v.^j ▫ ED 75–325 mg/Tag erlaubt (75–162 mg/Tag oral empfohlen)^l | Clopidogrel oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 300 mgⁱ ▫ ED 75 mg/Tag + ASS <ul style="list-style-type: none"> ▫ AD 75-325 mg oral, <li style="padding-left: 20px;">oder 250-500 mg i. v.^j ▫ ED 75–325 mg/Tag erlaubt (75–162 mg/Tag oral empfohlen)^l | erlaubt: <p>nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gerinnungshemmer während PCI ▫ GP IIb/IIIa Inhibitoren ▫ fibrinolytische Therapie nach PCI (bei erneutem MI oder andere Indikationen)^m ▫ andere Medikamente für Herzerkrankungen (z. B. Kalziumkanalblocker, Betablocker, ACE-Hemmer, ARB, Statine, Antiarrhythmika, Vassopressoren und –dilatoren) nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Ausschlusskriterien |

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich | Begleittherapie |
|--|--|-----------|-----------------|
| a. | Ticagrelor AD: Verabreichung sofort nach Randomisierung; Prasugrel AD: bei STEMI Verabreichung sofort nach Randomisierung, bei NSTEMI / IA erst nachdem die Koronaranatomie bekannt ist | | |
| b. | Ticagrelor AD: Verabreichung sofort nach Randomisierung; Clopidogrel AD: Verabreichung sofort nach Randomisierung bei Patientinnen und Patienten, die für mindestens 5 Tage vor Randomisierung noch kein Clopidogrel genommen haben; Patientinnen und Patienten, die bereits eine AD Clopidogrel vor Randomisierung erhalten haben oder die mindestens 5 Tage vor Randomisierung bereits ED von Clopidogrel genommen haben, erhalten eine ED von 75 mg Clopidogrel | | |
| c. | k. A. zur Applikationsform | | |
| d. | nur falls keine bestehende Behandlung mit ASS | | |
| e. | abweichend 330 mg/Tag für bis zu 6 Monate nach Stentimplantation erlaubt | | |
| f. | Verabreichung innerhalb 24 Stunden nach Indexereignis; erneute AD von 180 mg nach Unterbrechungen von > 5 Tagen oder eine zusätzliche 90 mg-Dosis zum Zeitpunkt der PCI, falls die PCI > 24 Stunden nach Randomisierung durchgeführt wird | | |
| g. | abweichend 325 mg/Tag für bis zu 6 Monate nach Stentimplantation erlaubt | | |
| h. | AD nur bei Patientinnen und Patienten, die für mindestens 5 Tage vor Randomisierung kein Clopidogrel genommen haben; zusätzliche AD von 300 mg nach einer Unterbrechung von > 5 Tagen oder im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes zum Zeitpunkt der PCI, falls die PCI nach der Randomisierung durchgeführt wird | | |
| i. | jederzeit zwischen Randomisierung und dem Abschluss der PCI (innerhalb von 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors); bei STEMI ≤ 12 Stunden nach Symptombeginn und geplanter pPCI die Randomisierung kann direkt nach Erhalt der Einverständniserklärung erfolgen; bei STEMI > 12 Stunden nach Symptombeginn und NSTEMI / IA: Randomisierung erfolgt erst nachdem die Koronaranatomie bekannt und für eine PCI geeignet ist | | |
| j. | innerhalb 24 Stunden vor PCI | | |
| k. | Dosierung lag im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes; niedrige ASS-Dosen wurden empfohlen | | |
| l. | erste Verabreichung innerhalb 20 bis 28 Stunden nach der AD | | |
| m. | Studienmedikation musste unterbrochen werden | | |
| ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AD: Aufsättigungsdosis; ASS: Acetylsalicylsäure; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; ED: Erhaltungsdosis; GP IIb/IIIa: Glykoprotein-IIb/IIIa; i. v.: intravenös; IA: instabile Angina Pectoris; NSAID: nicht steroidale Antiphlogistika; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenerhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; pPCI: primäre PCI; STE: ST-Streckenerhebung; STEMI: ST-Streckenerhebungsinfarkt | | | |

A3.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Nachfolgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 dargestellt.

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|---------------------------------|---|---|
| Ticagrelor vs. Prasugrel | | |
| ISAR-REACT 5 | <p>ACS mit geplanter, invasiver Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ STEMI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden (≥ 20 Minuten in Ruhe), die auf eine kardiale Ischämie hinweisen, innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung mit 1 der folgenden EKG-Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> - ST-Strecken Hebung ≥ 1 mm in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen oder - neuer oder vermutlich neuer Linksschenkelblock ▪ NSTEMI oder IA <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden (≥ 10 Minuten in Ruhe), die auf eine kardiale Ischämie hinweisen, innerhalb von 48 Stunden vor der Randomisierung und 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - ST-Senkung ≥ 1 mm in ≥ 1 oder 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen oder - Troponin T oder I oder CK-MB über dem oberen Normbereich oder - 2 der folgenden klinischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 60 Jahre - frühere(r) MI oder CABG - bekannte KHK mit ≥ 50 % Stenose in ≥ 2 Gefäßen - Karotis-Stenose ≥ 50 % oder zerebrale Revaskularisation - ≥ 3 Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, familiäre Vorbelastung, Diabetes mellitus, aktueller Raucher) - Diabetes mellitus - periphere arterielle Verschlusskrankheit - chronische Nierenfunktionsstörung - Aspirineinnahme in den letzten 7 Tagen - schwere Angina Pectoris (≥ 2 Anfälle innerhalb der letzten 24 Stunden) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall, TIA oder intrakranielle Blutung in der Krankheitsgeschichte ▪ intrakranielle Neoplasien, intrakranielle arterielle Fehlbildungen oder intrakranielle Aneurysmen ▪ Blutungen oder klinischer Befund für ein erhöhtes Blutungsrisiko ▪ Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 000/μl) ▪ Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) ▪ INR > 1,5 ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrin-spezifischen Fibrinolytika < 24 Stunden und nicht-Fibrin-spezifischen Fibrinolytika < 48 Stunden vor Randomisierung ▫ oralen Antikoagulanzen ▫ Dialyse ▫ starken CYP3A-Inhibitoren / Induktoren oder CYP3A-Substrate mit engem therapeutischem Fenster ▫ Ticagrelor oder Prasugrel ≤ 5 Tage vor Randomisierung ▪ erhöhtes Risiko für Bradykardien ▪ Indexereignis ist eine akute Komplikation einer PCI (< 30 Tage) |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|-----------------------------------|--|---|
| Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
| PHILO | <p>ACS (STEMI, NSTEMI oder IA) und geplante pPCI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn der kardialen ischämischen Symptome (≥ 10 Minuten in Ruhe) innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung und 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ anhaltende ST-Strecken Hebung ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 zusammenhängenden Ableitungen ▫ neuer oder vermutlich neuer Linksschenkelblock ▫ ≥ 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Änderungen in der ST-Strecke, die auf eine Ischämie hindeuten: <ul style="list-style-type: none"> - ST-Senkung um ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen oder - transiente ST-Strecken Hebung um ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen - Troponin T oder I Wert oder CK-MB über dem oberen Normbereich - ≥ 1 der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 60 Jahre - Frühere(r) MI oder CABG - Bekannte KHK mit ≥ 50 % Stenose in ≥ 2 Gefäßen - früherer ischämischer Schlaganfall, TIA, Karotis-Stenose ≥ 50 % oder zerebrale Revaskularisation - Diabetes mellitus - periphere arterielle Verschlusskrankheit - chronische Nierenfunktionsstörung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ intrakranielle Blutung in der Krankheitsgeschichte oder aktive Blutung ▪ ischämischer Schlaganfall ≤ 14 Tagen vor Randomisierung ▪ Anamnese von GI-Blutungen ≤ 6 Monate vor Randomisierung ▪ Thrombozytopenie ▪ Anämie ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrinolytika ≤ 24 Stunden vor Randomisierung ▫ orale Antikoagulanzen ▫ Dialyse ▫ starken CYP3A-Inhibitoren oder CYP3A-Substrate (> 40 mg/Tag Simvastatin oder Lovastatin) ▪ erhöhtes Risiko für Bradykardie ▪ Indexereignis ist eine akute Komplikation einer PCI ▪ PCI nach dem Indexereignis und vor 1. Dosis der Studienmedikation |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--------|---|---|
| PLATO | <p>ACS (STEMI, NSTEMI oder IA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn der kardialen ischämischen Symptome (≥ 10 Minuten in Ruhe) innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung und 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ anhaltende ST-Hebung ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 zusammenhängenden Ableitungen und geplante pPCI ▫ neuer oder vermutlich neuer Linksschenkelblock und geplante pPCI ▫ ≥ 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Änderung in der ST-Strecke, die auf eine Ischämie hindeuten: <ul style="list-style-type: none"> - ST-Senkung um ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen oder - transiente ST-Strecken Hebung um ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen - Troponin T oder I Wert oder CK-MB über dem oberen Normbereich - ≥ 1 der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 60 Jahre - frühere(r) MI oder CABG - bekannte KHK mit ≥ 50 % Stenose in ≥ 2 Gefäßen - früherer ischämischer Schlaganfall, TIA, Karotis-Stenose (≥ 50 %) oder zerebrale Revaskularisation - Diabetes mellitus - periphere arterielle Verschlusskrankheit - chronische Nierenfunktionsstörung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ intrakranielle Blutung in der Krankheitsgeschichte oder aktive Blutung ▪ Thrombozytopenie ▪ Anämie ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrinolytika < 24 Stunden vor Randomisierung ▫ oralen Antikoagulanzen ▫ Dialyse ▫ starken CYP3A-Inhibitoren / Induktoren oder CYP3A-Substrate mit engem therapeutischem Fenster ▪ erhöhtes Risiko für Bradykardie ▪ Indexereignis ist eine akute Komplikation einer PCI ▪ PCI nach dem Indexereignis und vor 1. Dosis Studienmedikation |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|----------------------------------|---|--|
| Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
| H7T-MC-TACE | <p>ACS und geplante PCI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ STEMI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden oder Ischämie Symptome (≥ 20 Minuten in Ruhe) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung und mit 1 der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> - ST Erhebung ≥ 1 mm in ≥ 2 aufeinanderfolgenden EKG Ableitungen - neuer oder vermutlich neuer Linksschenkelblock - ST-Senkung ≥ 1 mm in 2 vorderen Brustwandableitungen mit Zeichen eines Hinterwandinfarkts ▪ moderater bis Hochrisiko-NSTEMI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden oder Ischämie Symptome (≥ 10 Minuten in Ruhe) innerhalb von 72 Stunden vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> - ohne dauerhafte ST-Strecken Hebung - mit Troponin T oder I oder CK-MB Wert über dem oberen Normbereich - mit TIMI-Risiko-Score ≥ 3 ▪ moderate bis Hochrisiko-IA <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden oder Ischämie Symptome, (≥ 10 Minuten in Ruhe) innerhalb von 72 Stunden vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> - mit anhaltender oder transientser ST-Strecken Änderung ≥ 1 mm in ≥ 1 EKG Ableitungen - mit TIMI Risiko Score ≥ 3 - ohne erhöhte Troponin T oder I oder CK-MB Werte | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorgeschichte eines ischämischen oder eines hämorrhagischen Schlaganfalls ▪ intrakranielle Neoplasien, intrakranielle arterielle Fehlbildungen oder intrakranielle Aneurysmen ▪ geplante CABG ▪ Blutdruck systolisch > 180 mm/Hg oder diastolisch > 100 mm/Hg ▪ innere Blutungen oder hämorrhagische Diathese in der Vorgeschichte ▪ Vorgeschichte einer TIA ▪ Thrombozytenzahl $< 100\ 000/\mu\text{l}$ beim Screening ▪ Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) ▪ INR $> 1,5$ ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrin-spezifischen < 24 Stunden und nicht Fibrin-spezifischen Fibrinolytika < 48 Stunden vor Randomisierung ▫ orale Antikoagulanzen oder andere gerinnungshemmende Medikamenten ▫ tägliche Einnahme von NSAIDs oder COX2-Inhibitoren oder geplante Einnahme während der Studie für > 2 Wochen ▫ Thienopyridin ≤ 10 Tagen vor der PCI ▪ kardiogener Schock bei Randomisierung ▪ refraktäre ventrikuläre Arrhythmien ▪ Herzinsuffizienz, NYHA-Grad IV |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--|---|--|
| TRITON-TIMI 38 | <p>ACS und geplante PCI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ STEMI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden oder Ischämie Symptome (> 20 Minuten in Ruhe) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung mit ≥ 1 der folgenden Befunde vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> - ST-Strecken Hebung ≥ 1 mm in ≥ 2 aufeinanderfolgenden EKG-Ableitungen - neuer oder vermutlich neuer Linksschenkelblock - ST-Senkung ≥ 1 mm in 2 vorderen Brustwandableitungen mit Zeichen eines Hinterwandinfarkts ▪ moderater bis Hochrisiko-NSTEMI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden oder Ischämie Symptome (≥ 10 Minuten in Ruhe) innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> - ohne dauerhafte ST-Strecken Hebung - mit Troponin T oder I oder CK-MB Wert über dem oberen Normbereich - mit TIMI-Risiko-Score ≥ 3 ▪ moderate bis Hochrisiko-IA <ul style="list-style-type: none"> ▫ Brustbeschwerden oder Ischämie Symptome (≥ 10 Minuten in Ruhe), innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> - mit anhaltender oder transienter ST-Strecken Änderung ≥ 1 mm in ≥ 1 EKG Ableitungen - mit TIMI Risiko Score ≥ 3 - ohne erhöhte Troponin T oder I oder CK-MB Werte | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorgeschichte eines hämorrhagischen Schlaganfalls ▪ ischämischer Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ intrakranielle Neoplasien, intrakranielle arterielle Fehlbildungen oder intrakranielle Aneurysmen ▪ innere Blutung oder hämorrhagische Diathese in der Vorgeschichte ▪ Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100\ 000/\mu\text{l}$) ▪ Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) ▪ INR $> 1,5$ ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrin-spezifischen < 24 Stunden und nicht Fibrin-spezifischen Fibrinolytika < 48 Stunden vor Randomisierung ▫ oralen Antikoagulanzen oder anderen gerinnungshemmenden Medikamenten ▫ tägliche Einnahme von NSAIDs oder COX2-Inhibitoren oder geplante Einnahme während der Studie für > 2 Wochen ▫ Thienopyridin ≤ 5 Tagen vor der PCI ▪ kardiogener Schock bei Randomisierung ▪ refraktäre ventrikuläre Arrhythmien ▪ Herzinsuffizienz, NYHA-Grad IV |
| <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CK-MB: Kreatinkinase aus Muskulatur und Gehirn; COX2: Cyclooxygenase-2; CYP3A: Cytochrom P-450 3A; EKG: Elektrokardiogramm; IA: instabile Angina Pectoris; INR: International Normalized Ratio; KHK: koronare Herzkrankheit; NSAID: nicht steroidale Antiphlogistika; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenerhebungsinfarkt; NYHA: New York Heart Association; PCI: perkutane Koronarintervention; pPCI: primäre perkutane Koronarintervention; STE: ST-Streckenerhebung; STEMI: ST-Streckenerhebungsinfarkt; TIA: transitorische ischämische Attacke</p> | | |

A3.3.3 Patientencharakteristika

Nachfolgend werden Patientencharakteristika zu verschiedenen Patientenpopulationen (gesamte Studienpopulation, STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI) der Studien ISAR-REACT 5, PHILO, PLATO, H7T-MC-TACE und TRITON-TIMI 38 dargestellt.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Prasugrel | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| | ISAR-REACT 5 | |
| | Ticagrelor | Prasugrel |
| | N ^a = 2012 | N ^a = 2006 |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | 65 (12) | 65 (12) |
| ≥ 75, n (%) | 490 (24 ^b) | 492 (25 ^b) |
| Geschlecht [w / m], % | 24 / 76 ^b | 24 / 76 ^b |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | 108 (5) | 94 (5) |
| klinische Präsentation, n (%) | | |
| NSTE-ACS | 1179 (59) ^b | 1186 (59) ^b |
| NSTEMI | 930 (46) | 925 (46) |
| IA | 249 (12) | 261 (13) |
| STEMI | 833 (41) | 820 (41) |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | 463 (23 ^b) | 429 (21 ^b) |
| Raucherstatus | | |
| Nie-Raucher | 861 (43) ^b | 911 (45) ^b |
| Ex-Raucher | 459 (23) ^b | 421 (21) ^b |
| Raucher | 682 (34 ^b) | 667 (33 ^b) |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | 1432 (71 ^b) | 1384 (69 ^b) |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese | | |
| periphere Arterienerkrankung | k. A. | k. A. |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | k. A. | k. A. |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | k. A. | k. A. |
| chronisch stabile oder instabile Angina | k. A. | k. A. |
| Myokardinfarkt | 311 (15) | 320 (16) |
| TIA in der Anamnese | 0 | 0 |
| Schlaganfall in der Anamnese | 0 | 0 |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | 1676 (83) | 1701 (85) |
| CABG | 47 (2) | 36 (2) |
| Konservativ | 285 (14) | 268 (13) |
| Therapieabbruch, n (%) | 653 (31) ^{c, d} | 609 (30) ^{c, d} |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Prasugrel | |
|---|--------------------------|-----------------------|
| | ISAR-REACT 5 | |
| | Ticagrelor | Prasugrel |
| | N ^a = 2012 | N ^a = 2006 |
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. | | |
| b. eigene Berechnung | | |
| c. eigene Berechnung, aus der Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Therapie während der Hospitalisierung abgebrochen haben (410 im Ticagrelor-Arm und 410 im Prasugrel Arm) und der Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Therapie nach der Hospitalisierung abgebrochen haben (243 im Ticagrelor-Arm und 199 im Prasugrel Arm) | | |
| d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: keine Bestätigung des ACS während der Hospitalisierung (9 % vs. 9 %), Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes während oder nach Hospitalisierung (6 % vs. 7 %), Indikation für orale Antikoagulation während oder nach Hospitalisierung (5 % vs. 5 %), UEs (eigene Berechnung aus separaten Angaben zu Dyspnö, Allergien, unspezifische Nebenwirkungen: 4 % vs. 1 %), Blutungen während oder nach Hospitalisierung (3 % vs. 2 %). | | |
| ACS: akutes Koronarsyndrom; CABG: Koronararterien-Bypass; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich | | |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 401 | N ^a = 400 | N ^a = 9333 | N ^a = 9291 | N ^a = 124 | N ^a = 138 | N ^a = 6813 | N ^a = 6795 |
| Alter [Jahre] | | | | | | | | |
| MW (SD) | 67 (12) | 66 (11) | 62 (11) | 62 (11) | 58 (10) | 58 (9) | 61 (11) | 61 (11) |
| ≥ 75, n (%) | 109 (27) | 98 (25) | 1396 (15) | 1482 (16) | 0 (0) | 0 (0) | 901 (13) | 908 (13) |
| Geschlecht [w / m], % | 24 / 76 | 23 / 77 | 28 / 72 | 28 / 72 | 13 ^b / 81 ^b | 17 ^b / 80 ^b | 25 / 75 | 27 / 73 |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | 154 (38) | 152 (38) | 652 (7) | 660 (7) | 0 (0) | 0 (0) | – ^c | – ^c |
| klinische Präsentation, n (%) | | | | | | | | |
| NSTE-ACS | 185 (46) ^d | 183 (46) ^d | 5581 (60 ^b) | 5499 (59 ^b) | 45 (36) ^b | 58 (42) ^b | 5042 (74) ^b | 5027 (74) ^b |
| NSTEMI | 66 (17) ^d | 74 (19) ^d | k. A. | k. A. | 13 (10 ^b) | 17 (12 ^b) | 3771 (55 ^b) | 3770 (55 ^b) |
| IA | 119 (30) ^d | 109 (27) ^d | k. A. | k. A. | 32 (26 ^b) | 41 (30 ^b) | 1271 (19 ^b) | 1257 (18 ^b) |
| STEMI | 205 (51) ^d | 210 (53) ^d | 3752 (40 ^b) | 3792 (41 ^b) | 72 (58 ^b) | 77 (56 ^b) | 1767 (26 ^b) | 1765 (26 ^b) |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | | | | | | | |
| Diabetes | 154 (38) | 124 (31) | 2326 (25) | 2336 (25) | 24 (19 ^b) | 35 (25 ^b) | 1576 (23) | 1570 (23) |
| Raucherstatus | | | | | | | | |
| Nie-Raucher | 134 (33) | 126 (32) | 3592 (39) | 3664 (40) | k. A. ^e | k. A. ^e | 2351 (35) | 2305 (34) |
| Ex-Raucher | 115 (29) | 117 (29) | 2373 (25) | 2303 (25) | k. A. ^e | k. A. ^e | 1850 (27) | 1907 (28) |
| Raucher | 151 (38) | 157 (39) | 3360 (36) | 3318 (36) | k. A. ^e | k. A. ^e | 2612 (38) | 2583 (38) |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | 305 (76) | 290 (73) | 6139 (66) | 6044 (65) | 76 (61 ^b) | 83 (60 ^b) | 4370 (64) | 4371 (64) |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 401 | N ^a = 400 | N ^a = 9333 | N ^a = 9291 | N ^a = 124 | N ^a = 138 | N ^a = 6813 | N ^a = 6795 |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese | | | | | | | | |
| periphere Arterienerkrankung | 13 (3) | 14 (4) | 566 (6) | 578 (6) | 0 (0) ^b | 1 (1) ^b | 349 (5) | 363 (5) |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | k. A. | k. A. | 166 (2) ^f | 210 (2) ^f | k. A. | k. A. | 193 (3) | 199 (3) |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | 6 (2) | 5 (1) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 1356 (20) | 1316 (19) |
| chronisch stabile oder instabile Angina | 102 (25) | 110 (28) | 4220 (45) | 4138 (45) | k. A. | k. A. | 2242 (33) ^g | 2123 (31) ^g |
| Myokardinfarkt | 33 (8) | 31 (8) | 1900 (20) | 1924 (21) | 5 (4) ^b | 5 (4) ^b | 1226 (18) | 1208 (18) |
| TIA in der Anamnese | 6 (1) | 11 (3) | 246 (3) | 253 (3) | 0 | 0 | 94 (1) | 117 (2) |
| Schlaganfall in der Anamnese | 27 (7) | 28 (7) | 353 (4) | 369 (4) | 0 | 0 | 181 (3) | 160 (2) |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | | | | | | | |
| PCI gesamt | 351 (88) ^b | 354 (89) ^b | 5978 (64) | 5999 (65) | 105 (85) ^b | 116 (84) ^b | 6715 (99) | 6698 (99) |
| CABG | 11 (3) ^b | 6 (2) ^b | 931 (10) | 968 (10) | k. A. | k. A. | 25 (< 1) | 23 (< 1) |
| Konservativ | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) | 141 (35) ^h | 126 (32) ^h | 2186 (24) ⁱ | 1999 (22) ⁱ | 26 (21) ^{b, j, k} | 29 (21) ^{b, j, k} | 1207 (18) ^l | 1163 (17) ^l |
| Studienabbruch, n (%) | 66 (17) ^m | 63 (16) ^m | 721 (8) ^{b, n} | 772 (8) ^{b, n} | 26 (21) ^{b, o} | 29 (21) ^{b, o} | 599 (9) ^{b, p} | 591 (9) ^{b, p} |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 401 | N ^a = 400 | N ^a = 9333 | N ^a = 9291 | N ^a = 124 | N ^a = 138 | N ^a = 6813 | N ^a = 6795 |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Angaben liegen im Interventions- vs. Vergleichsarm nur für Gewicht < 50 kg: 46 (1 %) vs. 45 (1 %) und 50 bis < 70 kg: 1142 (17 %) vs. 1243 (19 %) vor.</p> <p>d. finale Diagnose des Indexereignisses</p> <p>e. Laut Angaben im Studienbericht lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tabakgebrauch im Interventions- vs. Vergleichsarm bei 83 (71 %) vs. 81 (60 %).</p> <p>f. Stenose der Halsschlagader ≥ 50 %</p> <p>g. eigene Berechnung aus separaten Angaben für chronisch stabile bzw. instabile Angina</p> <p>h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (9 % vs. 10 %), Patientenentscheidung (9 % vs. 10 %), andere Gründe (15 % vs. 11 %)</p> <p>i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (8 % vs. 6 %), Patientenentscheidung (10 % vs. 9 %).</p> <p>j. Im Interventionsarm erhielten 7 und im Vergleichsarm 3 Patientinnen und Patienten keine Behandlung und sind hier nicht berücksichtigt.</p> <p>k. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (6 % vs. 4 %) und Patientenentscheidung (13 % vs. 11 %)</p> <p>l. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (7 % vs. 6 %), Patientenentscheidung (9 % vs. 9 %).</p> <p>m. Grund für den Studienabbruch (bis auf 1 Patientin oder 1 Patient im Interventionsarm) war Patientenentscheidung.</p> <p>n. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (4 % vs. 6 %), Rückzug der Einwilligung (3 % vs. 3 %).</p> <p>o. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren Patientenentscheidung (15 % vs. 17 %) und Tod (4 % vs. 1 %).</p> <p>p. Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war der Rückzug der Einwilligungserklärung (5 % vs. 5 %), Tod (3 % vs. 3 %).</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; CABG: Koronararterien-Bypass; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p> | | | | | | | | |

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, NSTEMI / IA + PCI (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Prasugrel | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| | ISAR-REACT 5 | |
| | Ticagrelor N ^a = 1179 | Prasugrel N ^a = 1186 |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | 66 (12) | 66 (12) |
| ≥ 75, n (%) | 339 (29) | 322 (27) |
| Geschlecht [w / m], % | 26 / 74 | 26 / 75 |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | 67 (6) | 56 (5) |
| klinische Präsentation, n (%) | | |
| NSTEMI | 930 (79) | 925 (78) |
| IA | 249 (21) | 261 (22) |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | 297 (25) | 283 (24) |
| Raucherstatus | | |
| Nieraucher | 545 (46) | 575 (49) |
| Ex-Raucher | 293 (25) | 275 (23) |
| Raucher | 337 (29) | 334 (28) |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | 914 (78) | 889 (75) |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese | | |
| periphere Arterienerkrankung | k. A. | k. A. |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | k. A. | k. A. |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | k. A. | k. A. |
| chronisch stabile oder instabile Angina | k. A. | k. A. |
| Myokardinfarkt | 212 (18) | 231 (20) |
| TIA in der Anamnese | 0 | 0 |
| Schlaganfall in der Anamnese | 0 | 0 |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | 897 (76) | 912 (77) |
| CABG | 41 (3) | 33 (3) |
| Konservativ | 237 (20) | 240 (20) |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. | | |

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, NSTEMI / IA + PCI (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Prasugrel | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| | ISAR-REACT 5 | |
| | Ticagrelor | Prasugrel |
| | N^a = 1179 | N^a = 1186 |
| CABG: Koronararterien-Bypass; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich | | |

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, NSTEMI / IA + PCI (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 167 | N ^a = 166 | N ^a = 1383 | N ^a = 1370 | k. A. | k. A. | N ^a = 5044 | N ^a = 5030 |
| Alter [Jahre] | | | | | | | | |
| MW (SD) | 67 (11) | 67 (10) | 62 (10) | 63 (11) | k. A. | k. A. | 62 (11) | 61 (11) |
| ≥ 75, n (%) | 48 (29) | 36 (22) | 167 (12) | 227 (17) | k. A. | k. A. | 716 (14) | 686 (14) |
| Geschlecht [w / m], % | 28 / 72 | 25 / 75 | 23 / 77 | 25 / 75 | k. A. | k. A. | 26 / 74 | 28 / 72 |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | 66 (40) | 64 (39) | 70 (5) | 78 (6) | k. A. | k. A. | k. A. ^b | k. A. ^b |
| klinische Präsentation, n (%) | | | | | | | | |
| NSTEMI | 63 (38) | 72 (43) | 1138 (82) | 1102 (80) | k. A. | k. A. | 3771 (75) | 3770 (75) |
| IA | 104 (62) | 94 (57) | 245 (18) | 268 (20) | k. A. | k. A. | 1271 (25) | 1257 (25) |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | | | | | | | |
| Diabetes | 65 (39) | 45 (27) | 333 (24) | 347 (25) | k. A. | k. A. | 1246 (25) | 1226 (24) |
| Raucherstatus | | | | | | | | |
| Nie-Raucher | 60 (36) | 62 (37) | 493 (36) | 518 (38) | k. A. | k. A. | 1789 (35) | 1738 (35) |
| Ex-Raucher | 54 (32) | 47 (28) | 385 (28) | 372 (27) | k. A. | k. A. | 1477 (29) | 1481 (29) |
| Raucher | 53 (32) | 57 (34) | 505 (37) | 480 (35) | k. A. | k. A. | 1778 (35) | 1811 (36) |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | 136 (81) | 128 (77) | 917 (66) | 937 (68) | k. A. | k. A. | 3495 (69) | 3490 (69) |

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, NSTEMI / IA + PCI (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|------------------------|------------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 167 | N ^a = 166 | N ^a = 1383 | N ^a = 1370 | k. A. | k. A. | N ^a = 5044 | N ^a = 5030 |
| Gefäßkrankungen in der Anamnese | | | | | | | | |
| periphere Arterienerkrankung | 6 (4) | 5 (3) | 82 (6) | 97 (7) | k. A. | k. A. | 282 (6) | 293 (6) |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 161 (3) | 169 (3) |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | 1 (1) | 3 (2) | 26 (2) | 37 (3) | k. A. | k. A. | 1191 (24) | 1154 (23) |
| chronisch stabile oder instabile Angina | 51 (31) | 51 (31) | 647 (47) | 675 (49) | k. A. | k. A. | 1903 (38) ^c | 1800 (36) ^c |
| Myokardinfarkt | 22 (13) | 16 (10) | 302 (22) | 281 (21) | k. A. | k. A. | 1051 (21) | 1024 (20) |
| TIA in der Anamnese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 74 (1) | 88 (2) |
| Schlaganfall in der Anamnese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 151 (3) | 121 (2) |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | | | | | | | |
| PCI gesamt | 167 (100) | 166 (100) | 1383 (100) | 1370 (100) | k. A. | k. A. | 5004 (99) | 4984 (99) |
| CABG | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 16 (< 1) | 12 (< 1) |
| Konservativ | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) | 61 (37) ^d | 50 (30) ^d | 286 (21) ^e | 277 (20) ^e | k. A. | k. A. | 858 (17) ^f | 824 (16) ^f |
| Studienabbruch, n (%) | 32 (19) ^g | 28 (17) ^g | 35 (3) ^h | 32 (2) ^h | k. A. | k. A. | 409 (8) ^{i,j} | 391 (8) ^{i,j} |

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, NSTEMI / IA + PCI (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 167 | N ^a = 166 | N ^a = 1383 | N ^a = 1370 | k. A. | k. A. | N ^a = 5044 | N ^a = 5030 |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben liegen im Intervention vs. Vergleichsarm nur für Gewicht < 50 kg: 31 (1 %) vs. 34 (1 %) und 50 bis < 70 kg: 844 (17 %) vs. 910 (18 %) vor.</p> <p>c. eigene Berechnung aus separaten Angaben für chronisch stabile bzw. instabile Angina</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (10 % vs. 8 %), Patientenentscheidung (9 % vs. 10 %) und andere (16 % vs. 11 %).</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (7 % vs. 6 %), Patientenentscheidung (9 % vs. 10 %).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventionsarm vs. Kontrollarm waren: UEs (7 % vs. 6 %), Patientenentscheidung (9 % vs. 9 %).</p> <p>g. Grund für den Studienabbruch (bis auf 1 Patientin oder 1 Patient im Interventionsarm) war der Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>h. Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war der Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>i. eigene Berechnung</p> <p>j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Rückzug der Einwilligung (5 % vs. 4 %), Tod (3 % vs. 2 %).</p> <p>CABG: Koronararterien-Bypass; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsmiokardinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsmiokardinfarkt; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p> | | | | | | | | |

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Prasugrel, (STEMI + PCI)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Prasugrel | |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|
| | ISAR-REACT 5 | |
| | Ticagrelor N ^a = 833 | Prasugrel N ^a = 820 |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | 62 (12) | 63 (12) |
| ≥ 75, n (%) | 151 (18) | 170 (21) |
| Geschlecht [w / m], % | 20 / 80 | 21 / 79 |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | 41 (5) | 38 (5) |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | 166 (20) | 146 (18) |
| Raucherstatus | | |
| Nie-Raucher | 316 (38) | 336 (41) |
| Ex-Raucher | 166 (20) | 146 (18) |
| Raucher | 345 (41) | 333 (41) |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | 518 (62) | 495 (60) |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese | | |
| periphere Arterienerkrankung | k. A. | k. A. |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | k. A. | k. A. |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | k. A. | k. A. |
| chronisch stabile oder instabile Angina | k. A. | k. A. |
| Myokardinfarkt | k. A. | k. A. |
| TIA in der Anamnese | 0 | 0 |
| Schlaganfall in der Anamnese | 0 | 0 |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | 779 (94) | 789 (96) |
| CABG | 6 (1) | 3 (< 1) |
| Konservativ | 48 (6) | 28 (3) |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. | | |
| CABG: Koronararterien-Bypass; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich | | |

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, STEMI + PCI (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|--|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 191 | N ^a = 190 | N ^a = 2638 | N ^a = 2604 | k. A. | k. A. | N ^a = 1769 | N ^a = 1765 |
| Alter [Jahre] | | | | | | | | |
| MW (SD) | 66 (12) | 65 (12) | 59 (11) | 59 (11) | k. A. | k. A. | 59 (11) | 60 (12) |
| ≥ 75, n (%) | 46 (24) | 41 (22) | 244 (9) | 253 (10) | k. A. | k. A. | 185 (10) | 222 (13) |
| Geschlecht [w / m], % | 18 / 82 | 21 / 79 | 23 / 77 | 21 / 79 | k. A. | k. A. | 21 / 79 | 24 / 76 |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | 67 (35) | 66 (35) | 159 (6) | 156 (6) | k. A. | k. A. | k. A. ^b | k. A. ^b |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | | | | | | | |
| Diabetes | 73 (38) | 59 (31) | 451 (17) | 467 (18) | k. A. | k. A. | 330 (19) | 344 (19) |
| Raucherstatus | | | | | k. A. | k. A. | | |
| Nie-Raucher | 57 (30) | 50 (26) | 815 (31) | 864 (33) | k. A. | k. A. | 562 (32) | 567 (32) |
| Ex-Raucher | 51 (27) | 51 (27) | 514 (20) | 502 (19) | k. A. | k. A. | 373 (21) | 426 (24) |
| Raucher | 83 (44) | 89 (47) | 1309 (50) | 1238 (48) | k. A. | k. A. | 834 (47) | 772 (44) |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | 134 (70) | 123 (65) | 1488 (56) | 1439 (55) | k. A. | k. A. | 875 (49) | 881 (50) |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese | | | | | | | | |
| periphere Arterienerkrankung | 3 (2) | 4 (2) | 88 (3) | 81 (3) | k. A. | k. A. | 67 (4) | 70 (4) |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 32 (2) | 30 (2) |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | 1 (1) | 1 (1) | 9 (< 1) | 16 (< 1) | k. A. | k. A. | 165 (9) | 162 (9) |
| chronisch stabile oder instabile Angina | 38 (20) | 44 (23) | 770 (29) | 751 (29) | k. A. | k. A. | 339 (19) ^c | 323 (18) ^c |
| Myokardinfarkt | 8 (4) | 10 (5) | 257 (10) | 248 (10) | k. A. | k. A. | 175 (10) | 184 (10) |

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – Ticagrelor vs. Clopidogrel bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel, STEMI + PCI (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | | |
|---|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| | PHILO | | PLATO | | H7T-MC-TACE | | TRITON-TIMI 38 | |
| | Ticagrelor | Clopidogrel | Ticagrelor | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel | Prasugrel | Clopidogrel |
| | N ^a = 191 | N ^a = 190 | N ^a = 2638 | N ^a = 2604 | k. A. | k. A. | N ^a = 1769 | N ^a = 1765 |
| TIA in der Anamnese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 (1) | 29 (2) |
| Schlaganfall in der Anamnese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 30 (2) | 39 (2) |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | | | | | | | |
| PCI gesamt | 191 (100) | 190 (100) | 2638 (100) | 2604 (100) | k. A. | k. A. | 1711 (97) | 1714 (97) |
| CABG | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 9 (1) | 11 (1) |
| Konservativ | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) | 60 (31) ^d | 56 (30) ^d | 402 (15) ^e | 372 (14) ^e | k. A. | k. A. | 349 (20) ^f | 339 (20) ^f |
| Studienabbruch, n (%) | 23 (12) ^g | 25 (13) ^g | 50 (2) ^h | 34 (1) ^h | k. A. | k. A. | 190 (11) ^{i,j} | 200 (11) ^{g,h} |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben liegen im Interventions- vs. Vergleichsarm nur für Gewicht < 50 kg: 15 (1 %) vs. 11 (1 %) und 50 bis < 70 kg: 298 (17 %) vs. 333 (19 %) vor.</p> <p>c. eigene Berechnung: aus separaten Angaben für chronisch stabile bzw. instabile Angina</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (9 % vs. 11 %), Patientenentscheidung (9 % vs. 9 %) und andere (11 % vs. 10 %).</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UEs (5 % vs. 4 %), Patientenentscheidung (8 % vs. 7 %).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Patientenentscheidung (10 % vs. 11 %), UEs (7 % vs. 6 %).</p> <p>g. Grund für den Studienabbruch war der Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>h. Grund für den Studienabbruch (bis auf 1 Patientin oder 1 Patient im Vergleichsarm) war der Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>i. eigene Berechnung</p> <p>j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Rückzug der Einwilligung (6 % vs. 6 %), Tod (3 % vs. 4 %).</p> <p>CABG: Koronararterien-Bypass; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p> | | | | | | | | |

A4 Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; Langfassung [online]. 2019 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/archiv/pdf/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
2. Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017; 22(3): 199-209. <https://dx.doi.org/10.1177/1074248416679733>.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 64(24): e139-e228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.017>.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2021; 74(6): 544. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2021.05.002>.
5. Timmis A. Acute coronary syndromes. BMJ 2015; 351: h5153. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h5153>.
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) [online]. 2020 [Zugriff: 07.09.2021]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/18_2020_pocket_leitlinien_nste_acs.pdf.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61(4): e78-e140. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>.
8. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39(2): 119-177. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI) [online]. 2017 [Zugriff: 07.09.2021]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/09_2017_pocket_leitlinien_stemi.pdf.

10. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; 134(10): e123-155.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000404>.
11. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer; Einsatz in der Hausarztpraxis; S2e-Leitlinie [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-041.html>.
12. AstraZeneca. Brilique 90 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Sanofi-Aventis Deutschland. Plavix 75 mg Filmtabletten, Plavix 300 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. ratiopharm. Prasugrel-ratiopharm Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom; Abschlussbericht [online]. 2009 [Zugriff: 14.12.2022]. URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A09-02 (Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom) [online]. 2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-21_Addendum_zum_Auftrag_A09-02_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom; Abschlussbericht [online]. 2011 [Zugriff: 14.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 14.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

19. AbZ-Pharma. ASS-AbZ 100 mg TAH Tabletten [online]. 2019 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Udell JA, Braunwald E, Antman EM et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). JACC Cardiovasc Interv 2014; 7(6): 604-612. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.160>.
21. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2019; 381(16): 1524-1534. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>.
22. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357(20): 2001-2015. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
23. Eli Lilly. A Comparison of Antiplatelet Therapies in Asian Subjects With Acute Coronary Syndrome [online]. 2011 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830960>.
24. Park Y, Koh JS, Lee JH et al. Effect of Ticagrelor on Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI). JACC Cardiovasc Interv 2020; 13(19): 2220-2234. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2020.08.007>.
25. Goto S, Huang CH, Park SJ et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. Circ J 2015; 79(11): 2452-2460. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0112>.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361(11): 1045-1057. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
27. Tang X, Li R, Jing Q et al. Assessment of Ticagrelor Versus Clopidogrel Treatment in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. J Cardiovasc Pharmacol 2016; 68(2): 115-120. <https://dx.doi.org/10.1097/fjc.0000000000000390>.
28. Park DW, Kwon O, Jang JS et al. Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: A Randomized Clinical Trial. Circulation 2019; 140(23): 1865-1877. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.041766>.

29. Wu HB, Tian HP, Wang XC et al. Clinical efficacy of ticagrelor in patients undergoing emergency intervention for acute myocardial infarction and its impact on platelet aggregation rate. *Am J Transl Res* 2018; 10(7): 2175-2183.
30. Qiu C, Hu J, Zhang X et al. Effects of ticagrelor and clopidogrel on serum homocysteine level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in elderly patients with coronary heart disease. *Int J Clin Exp Med* 2020; 13(10): 7936-7942.
31. Yang B, Zheng C, Yu H et al. Comparison of Efficacy between Clopidogrel and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome after Interventional Treatment and Their Effects on IL-6. *Iran J Public Health* 2020; 49(2): 240-248.
32. European Medicines Agency. Assessment Report for Efient; EMEA/H/C/000984 [online]. 2009 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/efient>.
33. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124(5): 544-554. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.047498>.
34. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60441-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60441-4).
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
36. National Guideline Centre. Acute Coronary Syndromes; [A] Evidence review for dual antiplatelet therapy [online]. 2020 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/niceng185er1/pdf/>.
37. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
38. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
39. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
40. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.

41. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.3767>.
42. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1058>.
43. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. Cham: Springer; 2015.
44. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
45. Deutsches Herzzentrum Muenchen. Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome [online]. 2019 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944800>.
46. Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München. Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndrome [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002272-40".
47. Deutsches Herzzentrum München, Klinik für Herz-und Kreislauferkrankungen. Ticagrelor versus Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom – eine randomisierte, klinische Studie [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005441>.
48. Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS. The Elderly ACS II Trial [online]. 2016 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777503>.
49. Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova. A comparison of reduced-dose prasugrel and clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndrome undergoing early PCI [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002882-37.
50. Eli Lilly. A Comparison of Prasugrel (CS-747) and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects Who Are to Undergo Percutaneous Coronary Intervention [online]. 2010 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097591>.
51. Eli Lilly. A Comparison of CS-747 and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects who are to Undergo Percutaneous Coronary Intervention [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000023-15.
52. Medical University of Warsaw. Antiplatelet Therapy Effect on Extracellular Vesicles in Acute Myocardial Infarction [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02931045>.

53. Gyeongsang National University Hospital. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Left Ventricular Remodeling After ST-segment Elevation Myocardial Infarction [online]. 2016 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224534>.
54. AstraZeneca. Study to Assess Safety and Efficacy of Ticagrelor (AZD6140) Versus Clopidogrel in Asian/Japanese Patients With Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS) [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294462>.
55. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, International (Asian), Multicenter, Phase 3 Study to Assess Safety and Efficacy of AZD6140 on Top of Low Dose Acetyl Salicylic Acid (ASA) Versus Clopidogrel on Top of Low Dose ASA in Asian/Japanese Patients With Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes(ACS) for Whom PCI is Planned [online]. 2018 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111474>.
56. AstraZeneca. A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome [online]. 2012 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391872>.
57. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Phase 3, Efficacy and Safety Study of AZD6140 Compared with Clopidogrel for Prevention of Vascular Events in Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS)[PLATO – Can PLATelet inhibition be Optimised to Prevent Vascular Events ?] [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000658-27.
58. Dong-A University. Comparing Ticagrelor Versus Clopidogrel on Microcirculation [online]. 2018 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618733>.
59. Mayo Clinic. Tailored Antiplatelet Therapy Following PCI [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742117>.
60. Seung-Jung Park. Safety and Efficacy of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Asian/KOREAN Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management [online]. 2022 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094963>.
61. Asan Medical Center. Safety and Efficacy of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Asian/KOREAN Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16283.

62. Torrent Pharmaceuticals. A prospective, randomised, double-blind, double dummy, comparative, parallel assignment, multicentric clinical trial to compare the safety and efficacy of Prasugrel vs. Clopidogrel in patients with moderate-to-high-risk Acute Coronary Syndromes who are to undergo Percutaneous Coronary Intervention (PCI) [online]. 2010 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=771>.
63. MSN Laboratories. A double blind, randomized, multicentric, phase-III trial to compare the efficacy, tolerability, and safety of tablet prasugrel with tablet clopidogrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome [online]. 2009 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1119>.
64. Intas Pharmaceuticals. An open label, randomized, parallel group, prospective, multicentre clinical trial for evaluation of efficacy and safety of prasugrel in comparison with clopidogrel in acute coronary syndrome (acs) patients undergoing percutaneous coronary intervention (pci); acronym: privilege pci [online]. 2013 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1213>.
65. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, International (Asian), Multicenter, Phase 3 Study to Assess Safety and Efficacy of AZD6140 on top of low dose Acetyl Salicylic Acid (ASA) versus Clopidogrel on top of low dose ASA in Asian/Japanese Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS) for whom PCI is planned; study D5130C00027; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2013.
66. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, International (Asian), Multicenter, Phase 3 Study to Assess Safety and Efficacy of AZD6140 on top of low dose Acetyl Salicylic Acid (ASA) versus Clopidogrel on top of low dose ASA in Asian/Japanese Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS) for whom PCI is planned; study D5130C00027; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
67. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Phase 3, Efficacy and Safety Study of AZD6140 Compared with Clopidogrel for Prevention of Vascular Events in Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS) [PLATO – A Study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes.]; study D5130C05262; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2009.
68. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Phase 3, Efficacy and Safety Study of AZD6140 Compared with Clopidogrel for Prevention of Vascular Events in Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS) [PLATO – A Study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes.]; study D5130C05262; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
69. Eli Lilly. A Comparison of CS-747 and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects who are to Undergo Percutaneous Coronary Intervention/TIMI 38; study H7T-MC-TAAL; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2007.

70. Sanofi-Synthélabo. CURE - Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (OASIS-4). A Phase III randomized, double-blind, parallel group clinical trial of clopidogrel versus placebo in patients with an acute coronary syndrome (unstable angina or myocardial infarction without ST segment elevation); study BDY-EFC3307-EN-E01; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2001.
71. AstraZeneca. A Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Randomised Dose Confirmation and Feasibility Study of AZD6140 + Acetyl Salicylic Acid (ASA) Compared with Clopidogrel + ASA in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes - DISPERSE2-TIMI 33; study D5130C00002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2006.
72. Cannon CP, Husted S, Harrington RA et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19): 1844-1851. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.053>.
73. Husted S, Harrington RA, Cannon CP et al. Bleeding risk with AZD6140, a reversible P2Y12 receptor antagonist, vs. clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass grafting in the DISPERSE2 trial. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 667-670. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02030.x>.
74. Husted S, Storey RF, Harrington RA et al. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. *Clin Cardiol* 2010; 33(4): 206-212. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.20732>.
75. Storey RF, Husted S, Harrington RA et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19): 1852-1856. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.058>.
76. Gasecka A, Nieuwland R, Budnik M et al. Ticagrelor attenuates the increase of extracellular vesicle concentrations in plasma after acute myocardial infarction compared to clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2020; 18(3): 609-623. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.14689>.
77. Diego-Nieto A, Vidriales MB, Alonso-Orcajo N et al. No Differences in Levels of Circulating Progenitor Endothelial Cells or Circulating Endothelial Cells Among Patients Treated With Ticagrelor Compared With Clopidogrel During Non- ST -Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7(19): e009444. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.009444>.
78. Park Y, Choi SW, Oh JH et al. Rationale and Design of the High Platelet Inhibition with Ticagrelor to Improve Left Ventricular Remodeling in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI) Trial. *Sunhwangi* 2019; 49(7): 586-599. <https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2018.0415>.

79. Jeong YJ, Park K, Kim YD. Comparison between ticagrelor and clopidogrel on myocardial blood flow in patients with acute coronary syndrome, using 13 N-ammonia positron emission tomography. *Am Heart J* 2020; 222: 121-130. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.01.013>.
80. Park K, Cho YR, Park JS et al. Design and Rationale for comParison Between ticagrelor and clopidogrel on microcirculation in Patients with Acute coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PLEIO) Trial. *J Cardiovasc Transl Res* 2018; 11(1): 42-49. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-017-9783-8>.
81. Park K, Cho YR, Park JS et al. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(10): e008105. <https://dx.doi.org/10.1161/circinterventions.119.008105>.
82. Janssens GN, van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW et al. Reducing Microvascular Dysfunction in Revascularized Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction by Off-Target Properties of Ticagrelor versus Prasugrel. Rationale and Design of the REDUCE-MVI Study. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9(3): 249-256. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-016-9691-3>.
83. van der Hoeven NW, Janssens GN, Everaars H et al. Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Clinical Outcome in Patients Presenting With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Randomized to Ticagrelor Versus Prasugrel Maintenance Therapy: Long-Term Follow-Up of the REDUCE-MVI Trial. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(5): e014411. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.119.014411>.
84. van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW, Janssens GN et al. Evaluation of Microvascular Injury in Revascularized Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Ticagrelor Versus Prasugrel. *Circulation* 2019; 139(5): 636-646. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.035931>.
85. Pereira NL, Farkouh ME, So D et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(8): 761-771. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12443>.
86. Kim C, Kim BK, Hong SJ et al. Randomized Comparison of Strut Coverage between Ticagrelor and Clopidogrel in Acute Myocardial Infarction at 3-Month Optical Coherence Tomography. *Yonsei Med J* 2018; 59(5): 624-632. <https://dx.doi.org/10.3349/ymj.2018.59.5.624>.
87. Aetesam-Ur-Rahman M, Brown AJ, Jaworski C et al. Adenosine-Induced Coronary Steal Is Observed in Patients Presenting With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(13): e019899. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.019899>.

88. Kitano D, Takayama T, Fukamachi D et al. Impact of low-dose prasugrel on platelet reactivity and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients requiring primary drug-eluting stent implantation: A randomized comparative study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 95(1): E8-E16. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.28277>.
89. Massachusetts General Hospital. Comparison of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Residual Thrombus Burden During PCI: an OCT Study [online]. 2016 [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826175>.
90. Yochai Birnbaum. Ticagrelor vs. Prasugrel Effects on Infarct Size [online]. 2016 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507323>.
91. Teikyo Academic Research Center. Effect of prasugrel on the angiographic parameters of myocardial perfusion [online]. 2016 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018868".
92. Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. Comparison of platelet aggregation of ticagrelor 180 mg, clopidogrel 600 mg loading dose and prasugrel 60 mg loading dose and correlation of response of platelet aggregation to CYP2C19*2, *3, and *17 single nucleotide polymorphisms in Thai patients who planned undergoing coronary angiography [online]. 2017 [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20170303002>.
93. Aytekin A, Ndrepepa G, Mayer K et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndrome undergoing complex percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 688-697. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010565>.
94. Aytekin A, Ndrepepa G, Neumann FJ et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2020; 142(24): 2329-2337. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.050244>.
95. Bernlochner I, Goedel A, Plischke C et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2015; 36(45): 3202-3210. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv326>.
96. Coughlan JJ, Aytekin A, Lahu S et al. Ticagrelor or Prasugrel for Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2021; 6(10): 1121-1129. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2228>.
97. Coughlan JJ, Aytekin A, Ndrepepa G et al. Twelve-month clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing complex percutaneous coronary intervention: insights from the ISAR-REACT 5 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10(10): 1117-1124. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjacc/zuab077>.

98. Gewalt S, Lahu S, Ndrepepa G et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Versus Prasugrel in Women and Men with Acute Coronary Syndrome: A Pre-specified, Sex-Specific Analysis of the ISAR-REACT 5 Trial. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29(5): 747-761.
<https://dx.doi.org/10.5551/jat.62776>.
99. Lahu S, Ndrepepa G, Gewalt S et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus prasugrel in smokers and nonsmokers with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2021; 338: 8-13.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.011>.
100. Menichelli M, Neumann FJ, Ndrepepa G et al. Age- and Weight-Adapted Dose of Prasugrel Versus Standard Dose of Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndromes : Results From a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020; 173(6): 436-444.
<https://dx.doi.org/10.7326/m20-1806>.
101. Ndrepepa G, Kastrati A, Menichelli M et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(19): 2238-2247. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2020.07.032>.
102. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy--design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7(1): 91-100.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9527-3>.
103. Valina C, Neumann FJ, Menichelli M et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(21): 2436-2446. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.584>.
104. Wohrle J, Seeger J, Lahu S et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome in Relation to Estimated Glomerular Filtration Rate. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(17): 1857-1866. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.028>.
105. Dasbiswas A, Rao MS, Babu PR et al. A comparative evaluation of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(2): 114-116, 126.
106. Crimi G, Morici N, Ferrario M et al. Time Course of Ischemic and Bleeding Burden in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Randomized to Low-Dose Prasugrel or Clopidogrel. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(2): e010956.
<https://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.010956>.
107. De Luca G, Verdoia M, Savonitto S et al. Impact of body mass index on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: Insights from the ELDERLY ACS 2 trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30(5): 730-737. <https://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.001>.

108. De Luca G, Verdoia M, Savonitto S et al. Impact of diabetes on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: insights from the ELDERLY ACS 2 trial. *J Cardiovasc Med* 2020; 21(6): 453-459. <https://dx.doi.org/10.2459/jcm.0000000000000978>.

109. Ferri LA, Morici N, Grosseto D et al. A comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization: Design and rationale of the randomized Elderly-ACS 2 study. *Am Heart J* 2016; 181: 101-106. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.08.010>.

110. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L et al. Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization. *Circulation* 2018; 137(23): 2435-2445. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.032180>.

111. Ge J, Zhu J, Hong BK et al. Prasugrel versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndromes: design and rationale of a multi-dose, pharmacodynamic, phase 3 clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(9): 2077-2085. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.502048>.

112. Pride YB, Wiviott SD, Buros JL et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009; 158(3): e21-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.021>.

113. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152(4): 627-635. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.04.012>.

114. Wiviott SD, Desai N, Murphy SA et al. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol* 2011; 108(7): 905-911. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.05.020>.

115. Salisbury AC, Wang K, Cohen DJ et al. Selecting antiplatelet therapy at the time of percutaneous intervention for an acute coronary syndrome: weighing the benefits and risks of prasugrel versus clopidogrel. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6(1): 27-34. <https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.112.965624>.

116. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation* 2012; 125(4): 577-583. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.041160>.
117. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation* 2011; 123(23): 2681-2689. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.110.002683>.
118. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121(1): 71-79. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.900704>.
119. Morrow DA, Wiviott SD, White HD et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119(21): 2758-2764. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.833665>.
120. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626-1636. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.791061>.
121. Wilcox R, Iqbal K, Costigan T et al. An analysis of TRITON-TIMI 38, based on the 12 month recommended length of therapy in the European label for prasugrel. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(11): 2193-2205. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.944638>.
122. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3(4): 363-372. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872614534078>.

123. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009; 30(14): 1753-1763. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp159>.
124. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2473-2479. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn362>.
125. Davies A, Sculpher M, Barrett A et al. Prasugrel compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a Spanish model-based cost effectiveness analysis. *Farmacia Hospitalaria* 2013; 37(4): 307-316. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.2013.37.4.687>.
126. De Servi S, Goedicke J, Ferlini M et al. Prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndromes treated with PCI: Effects on clinical outcome according to culprit artery location. *Int J Cardiol* 2016; 223: 632-638. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.242>.
127. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. *Int J Cardiol* 2012; 155(3): 424-429. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.040>.
128. Ojeifo O, Wiviott SD, Antman EM et al. Concomitant administration of clopidogrel with statins or calcium-channel blockers: insights from the TRITON-TIMI 38 (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(12): 1275-1281. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.06.014>.
129. Pride YB, Tung P, Mohanavelu S et al. Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depression: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(8): 806-811. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2010.05.012>.
130. Mogabgab O, Wiviott SD, Cannon CP et al. Circadian variation of stent thrombosis and the effect of more robust platelet inhibition: a post hoc analysis of the TRITON-TIMI 38 trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 18(6): 555-559. <https://dx.doi.org/10.1177/1074248413497534>.
131. Riesmeyer JS, Salazar DE, Weerakkody GJ et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in the TRITON-TIMI 38 substudy. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(6): 789-797. <https://dx.doi.org/10.1177/0091270011406280>.

132. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.002>.
133. Kohli P, Udell JA, Murphy SA et al. Discharge aspirin dose and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel: an analysis from the TRITON-TIMI 38 study (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(3): 225-232. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.023>.
134. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8): 678-685. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.025>.
135. Scirica BM, Bergmark BA, Morrow DA et al. Nonculprit Lesion Myocardial Infarction Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(10): 1095-1106. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.067>.
136. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: Risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(5): 388-396. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.030>.
137. Goodnough LT, Smith PK, Levy JH et al. Transfusion outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with prasugrel or clopidogrel: tRITON-TIMI 38 retrospective data analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(4): 1077-1082.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.059>.
138. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB et al. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010; 8(8): 1678-1684. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03923.x>.
139. Mega JL, Wiviott SD, Murphy SA et al. PON1 Q192R genetic variant and response to clopidogrel and prasugrel: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and a meta-analysis of clinical outcomes. *J Thromb Haemost* 2016; 41(3): 374-383. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1264-9>.

140. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376(9749): 1312-1319. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61273-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61273-1).
141. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374(9694): 989-997. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2809%2961525-7>.
142. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1353-1363. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60422-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60422-5).
143. Panattoni L, Brown PM, Te Ao B et al. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19 variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Zealand evaluation. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(11): 1067-1084. <https://dx.doi.org/10.2165/11595080-000000000-00000>.
144. Gasecka A, Nieuwland R, Budnik M et al. Randomized controlled trial protocol to investigate the antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles (AFFECT EV) in acute myocardial infarction. *Platelets* 2020; 31(1): 26-32. <https://dx.doi.org/10.1080/09537104.2018.1557616>.
145. Lu Y, Li Y, Yao R et al. Clinical effect of ticagrelor administered in acute coronary syndrome patients following percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med* 2016; 11(6): 2177-2184. <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3224>.
146. Cost-Effectiveness of Ticagrelor Compared with Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome from Vietnamese Healthcare Payers' Perspective. *Adv Ther* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01743-5>.
147. Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes study. *Clin Chem* 2012; 58(1): 190-199. <https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.171520>.
148. Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A et al. Outcome and causes of renal deterioration evaluated by serial cystatin C measurements in acute coronary syndrome patients -- results from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) study. *Am Heart J* 2012; 164(5): 728-734. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.08.017>.

149. Akerblom A, Wojdyla DM, Wallentin L et al. Ticagrelor in patients with heart failure after acute coronary syndromes-Insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2019; 213: 57-65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.04.006>.
150. Andell P, James SK, Cannon CP et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Journal of the American Heart Association* 2015; 4(10): e002490. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.002490>.
151. Armstrong PW, Siha H, Fu Y et al. ST-elevation acute coronary syndromes in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: insights from the ECG substudy. *Circulation* 2012; 125(3): 514-521. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.047530>.
152. Armstrong PW, Westerhout CM, Fu Y et al. Quantitative ST-depression in acute coronary syndromes: the PLATO electrocardiographic substudy. *Am J Med* 2013; 126(8): 723-729.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.01.038>.
153. Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2933-2944. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr422>.
154. Bellavia A, Wallentin L, James SK et al. Time-based measures of treatment effect: Reassessment of ticagrelor and clopidogrel from the PLATO trial. *Open Heart* 2017; 4(2): e000557. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000557>.
155. Brilakis ES, Held C, Meier B et al. Effect of ticagrelor on the outcomes of patients with prior coronary artery bypass graft surgery: insights from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2013; 166(3): 474-480. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.06.019>.
156. Bui AH, Cannon CP, Steg PG et al. Relationship Between Early and Late Nonsustained Ventricular Tachycardia and Cardiovascular Death in Patients With Acute Coronary Syndrome in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9(2): e002951. <https://dx.doi.org/10.1161/circep.115.002951>.
157. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711): 283-293. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62191-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62191-7).
158. Chin CT, Mellstrom C, Chua TS et al. Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective. *Singapore Med J* 2013; 54(3): 169-175. <https://dx.doi.org/10.11622/smedj.2013045>.

159. Cornel JH, Becker RC, Goodman SG et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012; 164(3): 334-342.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.06.005>.
160. Cowper PA, Pan W, Anstrom KJ et al. Economic analysis of ticagrelor therapy from a U.S. perspective: results from the PLATO study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(5): 465-476. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.034>.
161. Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention* 2015; 11(7): 737-745. https://dx.doi.org/10.4244/eijy14m09_11.
162. Franchi F, James SK, Ghukasyan Lakic T et al. Impact of Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease on Cardiovascular Outcomes and Platelet P2Y12 Receptor Antagonist Effects in Patients With Acute Coronary Syndromes: Insights From the PLATO Trial. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(6): e011139. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.011139>.
163. Gasche D, Ulle T, Meier B et al. Cost-effectiveness of ticagrelor and generic clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13851. <https://dx.doi.org/10.4414/smw.2013.13851>.
164. Giannitsis E, Wallentin L, James SK et al. Outcomes after planned invasive or conservative treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and a normal value of high sensitivity troponin at randomisation: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial biomarker substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6(6): 500-510. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872616641901>.
165. Goodman SG, Clare R, Pieper KS et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012; 125(8): 978-986. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.032912>.
166. Gouveia M, Borges M, Trindade R et al. Economic evaluation of ticagrelor for secondary prevention following acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2015; 34(1): 17-25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.08.004>.
167. Gregersen I, Michelsen AE, Lunde NN et al. Legumain in Acute Coronary Syndromes: A Substudy of the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(17): e016360. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.016360>.

168. Hagstrom E, James SK, Bertilsson M et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2016; 37(16): 1325-1333.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491>.

169. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6): 672-684.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029>.

170. Henriksson M, Nikolic E, Ohna A et al. Ticagrelor treatment in patients with acute coronary syndrome is cost-effective in Sweden and Denmark. *Scand Cardiovasc J* 2014; 48(3): 138-147. <https://dx.doi.org/10.3109/14017431.2014.902494>.

171. Husted S, James S, Becker RC et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(5): 680-688.

<https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.111.964395>.

172. Husted S, James SK, Bach RG et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2014; 35(23): 1541-1550.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu075>.

173. James S, Akerblom A, Cannon CP et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157(4): 599-605.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>.

174. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31(24): 3006-3016.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325>.

175. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122(11): 1056-1067.

<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.933796>.

176. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342: d3527.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3527>.

177. James SK, Storey RF, Khurmi NS et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125(23): 2914-2921. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.082727>.
178. Janzon M, James S, Cannon CP et al. Health economic analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive therapy. *Heart* 2015; 101(2): 119-125. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305864>.
179. Kang HJ, Clare RM, Gao R et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J* 2015; 169(6): 899-905.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.015>.
180. Kohli P, Wallentin L, Reyes E et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation* 2013; 127(6): 673-680. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.112.124248>.
181. Kotsia A, Brilakis ES, Held C et al. Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: Insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2014; 168(1): 68-75.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.04.001>.
182. Kunadian V, James SK, Wojdyla DM et al. Angiographic outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(7): 671-683. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.014>.
183. Levin LA, Wallentin L, Bernfort L et al. Health-related quality of life of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes-results from the PLATO trial. *Value Health* 2013; 16(4): 574-580. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.01.013>.
184. Liew D, De Abreu Lourenco R, Adena M et al. Cost-effectiveness of 12-month treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2013; 35(8): 1110-1117.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.015>.
185. Lindholm D, Hagstrom E, James SK et al. Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(4). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.005580>.
186. Lindholm D, James SK, Gabrysch K et al. Association of Multiple Biomarkers With Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality After Acute Coronary Syndromes: A Secondary Analysis of the PLATO Biomarker Study. *JAMA Cardiology* 2018; 3(12): 1160-1166. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3811>.

187. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35(31): 2083-2093. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>.
188. Lowenstern A, Storey RF, Neely M et al. Platelet-related biomarkers and their response to inhibition with aspirin and p2y12-receptor antagonists in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2017; 44(2): 145-153. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-017-1516-y>.
189. Mahaffey KW, Held C, Wojdyla DM et al. Ticagrelor effects on myocardial infarction and the impact of event adjudication in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(15): 1493-1499. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.038>.
190. Nemchenko AS, Panfilova HL, Nemchenko OA et al. Pharmacoeconomic analysis of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndrome and diabetes mellitus in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutics* 2017; 11(4 Suppl): S944-S949.
191. Nikolic E, Janzon M, Hauch O et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2013; 34(3): 220-228. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs149>.
192. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015; 22(6): 734-742. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487314533215>.
193. Paweska J, Macioch T, Perkowski P et al. Direct healthcare costs and cost-effectiveness of acute coronary syndrome secondary prevention with ticagrelor compared to clopidogrel: economic evaluation from the public payer's perspective in Poland based on the PLATO trial results. *Kardiol Pol* 2014; 72(9): 823-830. <https://dx.doi.org/10.5603/KP.a2014.0106>.
194. Pollack CV Jr, Davoudi F, Diercks DB et al. Relative efficacy and safety of ticagrelor vs clopidogrel as a function of time to invasive management in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial. *Clin Cardiol* 2017; 40(6): 390-398. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22733>.
195. Scirica BM, Bansilal S, Davoudi F et al. Safety of ticagrelor in patients with baseline conduction abnormalities: A PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) analysis. *Am Heart J* 2018; 202: 54-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.04.020>.

196. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1908-1916. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.056>.
197. Shimada YJ, Bansilal S, Wiviott SD et al. Impact of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on the efficacy and safety of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J* 2016; 177: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.015>.
198. Siha H, Das D, Fu Y et al. Baseline Q waves as a prognostic modulator in patients with ST-segment elevation: insights from the PLATO trial. *CMAJ* 2012; 184(10): 1135-1142. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.111683>.
199. Sorich MJ, Horowitz JD, Sorich W et al. Cost-effectiveness of using CYP2C19 genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia. *Pharmacogenomics* 2013; 14(16): 2013-2021. <https://dx.doi.org/10.2217/pgs.13.164>.
200. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation* 2013; 128(10): 1055-1065. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.002589>.
201. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122(21): 2131-2141. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.927582>.
202. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(18): 1456-1462. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100>.
203. Storey RF, Ardissino D, Vignali L et al. Ischaemic Events and Stent Thrombosis following Planned Discontinuation of Study Treatment with Ticagrelor or Clopidogrel in the PLATO Study. *Thrombosis and Haemostasis* 2018; 118(2): 427-429. <https://dx.doi.org/10.1160/th17-05-0355>.
204. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2945-2953. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr231>.

205. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] pulmonary function substudy). *Am J Cardiol* 2011; 108(11): 1542-1546. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.07.015>.
206. Storey RF, James SK, Siegbahn A et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets* 2014; 25(7): 517-525. <https://dx.doi.org/10.3109/09537104.2013.842965>.
207. Sumaya W, Wallentin L, James SK et al. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *Eur Heart J* 2018; 39(13): 1078-1085. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy013>.
208. Sumaya W, Wallentin L, James SK et al. Impaired Fibrinolysis Predicts Adverse Outcome in Acute Coronary Syndrome Patients with Diabetes: A PLATO Sub-Study. *Thrombosis and Haemostasis* 2020; 120(3): 412-422. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1701011>.
209. Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E et al. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(6): 447-458. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-013-0552-7>.
210. Thomas MR, James SK, Becker RC et al. Prognostic impact of baseline inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor and clopidogrel. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872619878075>.
211. Ueland T, Akerblom A, Ghukasyan T et al. Osteoprotegerin Is Associated With Major Bleeding But Not With Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes: Insights From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7(2). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.007009>.
212. Ueland T, Akerblom A, Ghukasyan T et al. Admission Levels of DKK1 (Dickkopf-1) Are Associated With Future Cardiovascular Death in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(2): 294-302. <https://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.118.311042>.
213. Varenhorst C, Alstrom U, Braun OO et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart* 2014; 100(22): 1762-1769. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305619>.
214. Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17): 1623-1630. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.021>.

215. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson A et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J* 2015; 36(29): 1901-1912. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv116>.
216. Velders MA, Abtan J, Angiolillo DJ et al. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2016; 102(8): 617-625. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308963>.
217. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376(9749): 1320-1328. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61274-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61274-3).
218. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014; 129(3): 293-303. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.004420>.
219. Pereira NL, Avram R, So DY et al. Rationale and design of the TAILOR-PCI digital study: Transitioning a randomized controlled trial to a digital registry. *Am Heart J* 2021; 232: 84-93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.069>.
220. Pereira NL, So D, Bae JH et al. International survey of patients undergoing percutaneous coronary intervention and their attitudes toward pharmacogenetic testing. *Pharmacogenetics and Genomics* 2019; 29(4): 76-83. <https://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000368>.
221. Yang B, Zheng C, Yu H et al. Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel for Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Iran J Public Health* 2018; 47(7): 952-957.
222. Cui M, Tu CC, Chen EZ et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Clopidogrel for Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in China. *Adv Ther* 2016; 33(9): 1600-1611. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-016-0375-9>.
223. Lewis BS, Mehta SR, Fox KA et al. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J* 2005; 150(6): 1177-1184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.01.044>.
224. Mahoney EM, Mehta S, Yuan Y et al. Long-term cost-effectiveness of early and sustained clopidogrel therapy for up to 1 year in patients undergoing percutaneous coronary intervention after presenting with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Am Heart J* 2006; 151(1): 219-227. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.044>.

225. Sabatine MS, Cannon CP, Hamdalla HN et al. Efficacy and safety of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use. *Am Heart J* 2008; 155(5): 910-917.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.020>.

226. Kolm P, Yuan Y, Veledar E et al. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes in Canada: a long-term analysis based on the CURE trial. *Can J Cardiol* 2007; 23(13): 1037-1042. [https://dx.doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70870-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70870-x).

227. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106(13): 1622-1626. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000029926.71825.e2>.

228. Fox KA, Mehta SR, Peters R et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110(10): 1202-1208.

<https://dx.doi.org/10.1161/01.Cir.0000140675.85342.1b>.

229. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108(14): 1682-1687. <https://dx.doi.org/10.1161/01.Cir.0000091201.39590.Cb>.

230. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107(7): 966-972.

<https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000051362.96946.15>.

231. Elmariah S, Mauri L, Yeh RW et al. Impact of Clopidogrel Therapy on Mortality and Cancer in Patients with Cardiovascular and Cerebrovascular Disease: A Patient-Level Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11(1): e005795.

<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005795>.

232. Pare G, Ross S, Mehta SR et al. Effect of PON1 Q192R genetic polymorphism on clopidogrel efficacy and cardiovascular events in the Clopidogrel in the Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial and the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events. *Circulation Cardiovascular Genetics* 2012; 5(2): 250-256.

<https://dx.doi.org/10.1161/circgenetics.111.961417>.

233. Gerschutz GP, Bhatt DL. The CURE trial: using clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(5): 377-378, 380, 382 passim.

<https://dx.doi.org/10.3949/ccjm.69.5.377>.

234. Eikelboom JW, Weitz JI, Budaj A et al. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23(22): 1771-1779. <https://dx.doi.org/10.1053/euhj.2000.3234>.
235. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009; 30(8): 900-907. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn417>.
236. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21(24): 2033-2041. <https://dx.doi.org/10.1053/euhj.2000.2474>.
237. Keltai M, Tonelli M, Mann JF et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(2): 312-318. <https://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000220582.19516.a6>.
238. Lamy A, Jonsson B, Weintraub WS et al. The cost-effectiveness of the use of clopidogrel in acute coronary syndromes in five countries based upon the CURE study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11(6): 460-465. <https://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000152239.28456.36>.
239. Yusuf S, Duerden M, Mehta SR et al. Clopidogrel reduces ischemic events in the short and long term after acute coronary syndromes. *Evid Based Cardiovasc Med* 2003; 7(3): 122-123. <https://dx.doi.org/10.1016/S1361-2611%2803%2900058-7>.
240. Karnon J, Brennan A, Pandor A et al. A cost-utility analysis of clopidogrel in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in the UK. *Int J Cardiol* 2006; 109(3): 307-316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.026>.
241. Lindgren P, Jonsson B, Yusuf S. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes in Sweden: a long-term model based on the CURE trial. *J Intern Med* 2004; 255(5): 562-570. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01324.x>.
242. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(6): 838-845. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.051>.
243. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527-533. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05701-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4).

244. Pare G, Mehta SR, Yusuf S et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1704-1714.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008410>.
245. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
246. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Clopidogrel: A pharmacoeconomic review of its use in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(7): 709-726. <https://dx.doi.org/10.2165/00019053-200624070-00009>.
247. Zhang X, Qi L, Liu Y. Aspirin in combination with clopidogrel in the treatment of acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2019; 35(2): 348-352. <https://dx.doi.org/10.12669/pjms.35.2.87>.
248. Careggi Hospital. Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs Study [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510171>.
249. Parodi G, Valenti R, Bellandi B et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(15): 1601-1606.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.024>.
250. Rasht University of Medical Sciences. Comparison the short-term outcomes of Ticagrelor versus Clopidogrel treatment in patients with myocardial infarction undergoing Percutaneous Coronary Intervention [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://en.irct.ir/trial/57232>.
251. McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. Ticagrelor Compared to Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04057300>.
252. Inha University Hospital. Comparison of Clopidogrel and Ticagrelor on Microvascular Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [online]. 2015 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026219>.
253. Park SD, Baek YS, Woo SI et al. Comparing the effect of clopidogrel versus ticagrelor on coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndrome patients (TIME trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 151.
<https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-151>.
254. Park SD, Lee MJ, Baek YS et al. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus Ticagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention* 2016; 12(8): e964-e971.
<https://dx.doi.org/10.4244/eijv12i8a159>.

255. Assistance Publique Hopitaux De Marseille. TicagRelor Or Clopidogrel in Severe and Terminal Chronic Kidney Disease Patients Undergoing PERcutaneous Coronary Intervention for an Acute Coronary Syndrome [online]. 2022 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357874>.
256. Laine M, Lemesle G, Burtey S et al. TicagRelor Or Clopidogrel in severe or terminal chronic kidney patients Undergoing PERcutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: The TROUPER trial. Am Heart J 2020; 225: 19-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.013>.
257. East and North Hertfordshire NHS Trust. Can Very Low Dose Rivaroxaban in Addition to Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Improve Thrombotic Status in Acute Coronary Syndrome (ACS) ACS [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775746>.
258. East and North Hertfordshire NHS Trust. Can Very Low Dose Rivaroxaban (VLDR) in addition to dual antiplatelet therapy (DAPT) improve thrombotic status in acute coronary syndrome (ACS) [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003299-11.
259. Gue YX, Kanji R, Wellsted DM et al. Rationale and design of "Can Very Low Dose Rivaroxaban (VLDR) in addition to dual antiplatelet therapy improve thrombotic status in acute coronary syndrome (VaLiDate-R)" study : A randomised trial modulating endogenous fibrinolysis in patients with acute coronary syndrome. J Thromb Haemost 2020; 49(2): 192-198. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-019-02014-5>.
260. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
261. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

A5 Studienlisten

A5.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Baldetti L, Melillo F, Moroni F et al. Meta-Analysis Comparing P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2020; 125(12): 1815-1822.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.019>.
2. Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 241: 87-96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.046>.
3. Fei Y, Lam CK, Cheung BM. Efficacy and safety of newer P2Y12 inhibitors for acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 16794.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73871-x>.
4. Mo F, Li J, Yan Y et al. Effect and safety of antithrombotic therapies for secondary prevention after acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 3583-3594. <https://dx.doi.org/10.2147/dddt.S166544>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Acute coronary syndromes [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185>.
6. Shah R, Rashid A, Hwang I et al. Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2017; 119(11): 1723-1728. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.011>.
7. Singh S, Singh M, Grewal N et al. Comparative Efficacy and Safety of Prasugrel, Ticagrelor, and Standard-Dose and High-Dose Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis. *Am J Ther* 2016; 23(1): e52-62.
<https://dx.doi.org/10.1097/mjt.0000000000000350>.
8. Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R et al. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18(2): 79-85.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2016.10.005>.

A5.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1

1. Erratum: Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with st-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial (*JAMA Cardiology* (2018)). *JAMA Cardiology* 2018; 3(5): 445. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0612>.

2. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG et al. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes* 2014; 7(6): 872-881. <https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.114.001073>.
3. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121(23): 2575-2583. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.895342>.
4. Bernlochner I, Mayer K, Orban M et al. Ticagrelor versus prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity after PCI: The ISAR-ADAPT-PF study. *Platelets* 2016; 27(8): 796-804. <https://dx.doi.org/10.1080/09537104.2016.1190007>.
5. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22): 2819-2828. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.011>.
6. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial. *Am Heart J* 2018; 202: 89-96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.02.017>.
7. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2018; 3(5): 391-399. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0612>.
8. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(19): 1982-1988. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.025>.
9. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. A global view of atherothrombosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2005; 150(3): 401. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.017>.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-1717. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060989>.
11. Bhatt DL, Pare G, Eikelboom JW et al. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *Eur Heart J* 2012; 33(17): 2143-2150. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs059>.

12. Bhatt DL, Topol EJ, Clopidogrel for High Atherothrombotic R et al. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148(2): 263-268. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.028>.
13. Braun OO, Angiolillo DJ, Ferreiro JL et al. Enhanced active metabolite generation and platelet inhibition with prasugrel compared to clopidogrel regardless of genotype in thienopyridine metabolic pathways. *Thromb Haemost* 2013; 110(6): 1223-1231. <https://dx.doi.org/10.1160/th13-03-0263>.
14. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Caballero J et al. Ticagrelor versus clopidogrel for recovery of vascular function immediately after successful chronic coronary total occlusion recanalization: A randomized clinical trial. *Am Heart J* 2018; 204: 205-209. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.07.013>.
15. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009; 30(2): 192-201. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn534>.
16. Cerrato E, Quiros A, Echavarria-Pinto M et al. Protective Effect on the coronary microcirculation of patients with Diabetes by Clopidogrel or Ticagrelor (PREDICT): study rationale and design. A randomized multicenter clinical trial using intracoronary multimodal physiology. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 68. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0543-5>.
17. Chen J, Bhatt DL, Dunn ES et al. Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for secondary prevention of cardiovascular events: results from the CHARISMA trial. *Value Health* 2009; 12(6): 872-879. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00529.x>.
18. Chen J, Shi C, Mahoney EM et al. Economic evaluation of clopidogrel plus aspirin for secondary prevention of cardiovascular events in Canada for patients with established cardiovascular disease: Results from the CHARISMA trial. *Can J Cardiol* 2011; 27(2): 222-231. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cica.2010.12.021>.
19. Chen YC, Lin FY, Lin YW et al. Platelet MicroRNA 365-3p Expression Correlates with High On-treatment Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease Patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33(2): 129-137. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-019-06855-3>.
20. Chen YG, Xu F, Zhang Y et al. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119(1): 32-36.

21. Choi KN, Jin HY, Shin HC et al. Comparison of the Antiplatelet Effects of Once and Twice Daily Low-Dose Ticagrelor and Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2017; 120(2): 201-206. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amicard.2017.04.010>.
22. Collet JP, Montalescot G, Steg PG et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102(6-7): 485-496. <https://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2009.03.012>.
23. Cooke GE, Liu-Stratton Y, Ferketich AK et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(3): 541-546. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.034>.
24. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA]trial). *Am J Cardiol* 2009; 103(10): 1359-1363. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amicard.2009.01.342>.
25. Diego-Nieto A, Vidriales MB, Alonso-Orcajo N et al. No Differences in Levels of Circulating Progenitor Endothelial Cells or Circulating Endothelial Cells Among Patients Treated With Ticagrelor Compared With Clopidogrel During Non- ST -Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(19): e009444. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.009444>.
26. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 118(17): 1705-1712. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.768283>.
27. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 395(10233): 1374-1381. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30325-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30325-1).
28. Gimbel ME, Tavenier AH, Bor W et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Older Patients with NSTEMI-ACS Using Oral Anticoagulation: A Sub-Analysis of the POPular Age Trial. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(10). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9103249>.
29. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke* 2011; 6(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00535.x>.

30. Hart RG, Bhatt DL, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(4): 344-347.
<https://dx.doi.org/10.1159/000118380>.
31. Jia D, Qin B, Wei X. Effect of ticagrelor on brain natriuretic peptide, heart rate and myocardial enzymes in patients with coronary atherosclerotic heart disease after stenting. *Pak J Pharm Sci* 2019; 32(3 Special): 1371-1373.
32. Jin HY, Yang TH, Choi KN et al. Randomized Comparison of the Platelet Inhibitory Efficacy between Low Dose Prasugrel and Standard Dose Clopidogrel in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Sunhwangi* 2014; 44(2): 82-88.
<https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2014.44.2.82>.
33. Lee CW, Ahn JM, Park DW et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014; 129(3): 304-312.
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.003303>.
34. Li Y, Wang X, Bao D et al. Optimal antiplatelet therapy for prevention of gastrointestinal injury evaluated by ANKON magnetically controlled capsule endoscopy: Rationale and design of the OPT-PEACE trial. *Am Heart J* 2020; 228: 8-16.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.004>.
35. Mak KH, Bhatt DL, Shao M et al. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *Eur Heart J* 2009; 30(7): 857-865. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp037>.
36. Mak KH, Bhatt DL, Shao M et al. Ethnic variation in adverse cardiovascular outcomes and bleeding complications in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) study. *Am Heart J* 2009; 157(4): 658-665. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.08.031>.
37. Mangiacapra F, Di Gioia G, Pellicano M et al. Effects of Prasugrel Versus Clopidogrel on Coronary Microvascular Function in Patients Undergoing Elective PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(2): 235-237. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.039>.
38. McDowell TY, Blank M, Lawrence J et al. Food and Drug Administration Analysis of Ticagrelor: Using Data From an Enriched Trial to Evaluate Benefit-Risk Difference in an Unstudied Population. *Circulation* 2016; 134(19): 1500-1502.
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.024691>.
39. Moss AJ, Dweck MR, Doris MK et al. Ticagrelor to Reduce Myocardial Injury in Patients With High-Risk Coronary Artery Plaque. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(7): 1549-1560.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.023>.

40. Page EM, Ariens RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res* 2021; 200: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.005>.
41. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1374-1382. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001266>.
42. Pereira NL, Rihal C, Lennon R et al. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(7): 739-750. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2021.01.024>.
43. Qaderdan K, Ishak M, Heestermans AA et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study. *Am Heart J* 2015; 170(5): 981-985.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.030>.
44. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1179-1189. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050522>.
45. Saucedo JF, Angiolillo DJ, DeRaad R et al. Decrease in high on-treatment platelet reactivity (HPR) prevalence on switching from clopidogrel to prasugrel: insights from the switching anti-platelet (SWAP) study. *Thromb Haemost* 2013; 109(2): 347-355. <https://dx.doi.org/10.1160/th12-06-0378>.
46. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(4): 291-295. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.097>.
47. Shahzeb, Ali N, Hadi A et al. Elective Percutaneous Coronary Interventions--a Comparison of Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27(1): 174-177.
48. Sikharulidze I, Chelidze K, Mamatsashvili I. Cardiovascular Event Assessment in Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease Undergoing Dual Antiplatelet Treatment. *Georgian Med News* 2020; (309): 43-46.
49. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150(6): 379-386. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00006>.
50. Stratz C, Nuhrenberg T, Valina CM et al. Impact of Reticulated Platelets on the Antiplatelet Effect of the Intravenous P2Y12-Receptor Inhibitor Cangrelor. *Thromb Haemost* 2018; 118(2): 362-368. <https://dx.doi.org/10.1160/th17-07-0466>.

51. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F et al. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(21): 2450-2459. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.053>.
52. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F et al. Downstream or upstream administration of P2Y12 receptor blockers in non-ST elevated acute coronary syndromes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1): 966. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04859-1>.
53. Vavuranakis M, Latsios G, Aggelis D et al. Randomized comparison of the effects of ASA plus clopidogrel versus ASA alone on early platelet activation in acute coronary syndromes with elevated high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand levels. *Clin Ther* 2006; 28(6): 860-871. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.06.010>.
54. Wang H, Wang X. Efficacy and safety outcomes of ticagrelor compared with clopidogrel in elderly Chinese patients with acute coronary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 1101-1105. <https://dx.doi.org/10.2147/tcrm.S108965>.
55. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007; 28(18): 2200-2207. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm274>.
56. Weber M, Bhatt DL, Brennan DM et al. High-sensitivity C-reactive protein and clopidogrel treatment in patients at high risk of cardiovascular events: a substudy from the CHARISMA trial. *Heart* 2011; 97(8): 626-631. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.210419>.
57. Xu Q, Sun Y, Zhang Y et al. Effect of a 180 mg ticagrelor loading dose on myocardial necrosis in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a preliminary study. *Cardiol J* 2017; 24(1): 15-24. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2017.0002>.
58. Zhou J, Li L, Hu H et al. Clinical efficacy of clopidogrel combined with aspirin for acute myocardial infarction and its effects on hs-CRP, NT-proBNP, CTNI, ET and MMP-9 levels. *Acta Medica Mediterranea* 2019; 35(5): 2345-2349. https://dx.doi.org/10.19193/0393-6384_2019_5_365.

Nicht E2

1. Al-Rubaish AM, Al-Muhanna FA, Alshehri AM et al. Bedside testing of CYP2C19 vs. conventional clopidogrel treatment to guide antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Int J Cardiol* 2021; 343: 15-20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.08.051>.
2. Bartorelli AL, Tamburino C, Trabattoni D et al. Comparison of two antiplatelet regimens (aspirin alone versus aspirin + ticlopidine or clopidogrel) after intracoronary implantation of a carbofilm-coated stent. *Am J Cardiol* 2007; 99(8): 1062-1066. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.067>.

3. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(6): 625-628.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02567-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02567-5).
4. Biswas M, Kali MSK, Biswas TK et al. Risk of major adverse cardiovascular events of CYP2C19 loss-of-function genotype guided prasugrel/ticagrelor vs clopidogrel therapy for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Platelets* 2021; 32(5): 591-600.
<https://dx.doi.org/10.1080/09537104.2020.1792871>.
5. Cannon CP, Husted S, Harrington RA et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19): 1844-1851.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.053>.
6. Hu X, Luo S, Zhao W et al. Efficacy and safety of aspirin combined with low-dose p2y12 receptor antagonists in east asian patients undergoing pci a meta-analysis. *Int Heart J* 2021; 62(4): 742-751. <https://dx.doi.org/10.1536/ihj.20-772>.
7. Husted S, Harrington RA, Cannon CP et al. Bleeding risk with AZD6140, a reversible P2Y12 receptor antagonist, vs. clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass grafting in the DISPERSE2 trial. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 667-670. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02030.x>.
8. Husted S, Storey RF, Harrington RA et al. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. *Clin Cardiol* 2010; 33(4): 206-212.
<https://dx.doi.org/10.1002/clc.20732>.
9. Janssens GN, van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW et al. Reducing Microvascular Dysfunction in Revascularized Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction by Off-Target Properties of Ticagrelor versus Prasugrel. Rationale and Design of the REDUCE-MVI Study. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9(3): 249-256. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-016-9691-3>.
10. Karathanos A, Lin Y, Dannenberg L et al. Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019; 35(11): 1576-1588. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.003>.
11. Li DT, Li SB, Zheng JY et al. Analysis of Ticagrelor's Cardio-protective Effects on Patients with ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome Accompanied with Diabetes. *Open Med* 2019; 14: 234-240. <https://dx.doi.org/10.1515/med-2019-0017>.
12. Lindholm D, James S, Heller S et al. Caffeine and incidence of dyspnea in patients treated with ticagrelor. *Am Heart J* 2018; 200: 141-143.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.02.011>.

13. Mohareb MW, AbdElghany M, Zaki HF et al. Diabetes and CYP2C19 Polymorphism Synergistically Impair the Antiplatelet Activity of Clopidogrel Compared With Ticagrelor in Percutaneous Coronary Intervention-treated Acute Coronary Syndrome Patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76(4): 478-488.
<https://dx.doi.org/10.1097/fjc.0000000000000881>.
14. Shoji S, Kuno T, Fujisaki T et al. De-Escalation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(8): 763-777.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.012>.
15. Storey RF, Husted S, Harrington RA et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19): 1852-1856.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.058>.
16. Storey RF, Melissa Thornton S, Lawrance R et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets* 2009; 20(5): 341-348. <https://dx.doi.org/10.1080/09537100903075324>.
17. Sun MT, Huang S, Wiviott SD et al. Meta-Analysis of Intraocular Bleeding With Dual Antiplatelet Therapy Using P2Y12 Inhibitors Prasugrel or Ticagrelor. *Am J Cardiol* 2020; 125(8): 1280-1283. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.012>.
18. Ullah W, Ali Z, Sadiq U et al. Meta-Analysis Comparing the Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2020; 132: 22-28.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.017>.
19. van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA et al. Temporal Changes in Coronary Hyperemic and Resting Hemodynamic Indices in Nonculprit Vessels of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiology* 2019; 4(8): 736-744.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2138>.
20. van der Hoeven NW, Janssens GN, Everaars H et al. Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Clinical Outcome in Patients Presenting With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Randomized to Ticagrelor Versus Prasugrel Maintenance Therapy: Long-Term Follow-Up of the REDUCE-MVI Trial. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(5): e014411.
<https://dx.doi.org/10.1161/jaha.119.014411>.
21. van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW, Janssens GN et al. Evaluation of Microvascular Injury in Revascularized Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Ticagrelor Versus Prasugrel. *Circulation* 2019; 139(5): 636-646.
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.035931>.

22. Verdoia M, De Luca G, Kedhi E et al. Ticagrelor in the prevention of coronary and non-coronary atherothrombotic events: A comprehensive meta-analysis of 10 randomized trials. *Atherosclerosis* 2019; 284: 136-147.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.011>.

23. Wang X, Li X, Wu H et al. Beneficial effect of ticagrelor on microvascular perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2019; 30(5): 317-322.

<https://dx.doi.org/10.1097/mca.0000000000000707>.

24. Yao Z, Fu C, Li G et al. Analysis of antiplatelet activity and short-term prognosis of ticagrelor in AMI patients undergoing emergency PCI during perioperative period. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(6): 9595-9600.

Nicht E3

1. Bonello L, Laine M, Baumstarck K et al. A randomized trial of platelet reactivity monitoring-adjusted clopidogrel therapy versus prasugrel therapy to reduce high on-treatment platelet reactivity. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 4244-4248.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.147>.

2. Cho JY, Lee SY, Yun KH et al. Factors Related to Major Bleeding After Ticagrelor Therapy: Results from the TICO Trial. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(7): e019630.

<https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.019630>.

3. Gu X, Fu X, Wang Y et al. Comparison of ticagrelor and high-dose clopidogrel on the platelet functions in patients with inadequate response to clopidogrel. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7(1): 1-8.

4. Hamilos M, Kanakakis J, Anastasiou I et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI treated with thrombolysis: the MIRTOS trial. *EuroIntervention* 2021; 16(14): 1163-1169. <https://dx.doi.org/10.4244/eij-d-20-00268>.

5. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G et al. Rationale and design of the on-treatment PLAtelet Reactivity-Guided Therapy Modification FOR ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (PLATFORM) randomized trial. *J Intervent Cardiol* 2013; 26(3): 221-227.

<https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2013.12024.x>.

6. Musallam A, Orvin K, Perl L et al. Effect of Modifying Antiplatelet Treatment to Ticagrelor in High-Risk Coronary Patients With Low Response to Clopidogrel (MATTIS). *Can J Cardiol* 2016; 32(10): 1246.e13-1246.e19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.023>.

7. Naito K, Nakano Y, Waseda K et al. Impact of antiplatelet therapy on tissue prolapse at super acute phase after stenting: serial OCT study in acute coronary syndrome patients. *Heart & Vessels* 2021; 36(2): 200-210. <https://dx.doi.org/10.1007/s00380-020-01686-x>.

8. Shi X, Zhang Y, Zhang Y et al. Personalized Antiplatelet Therapy Based on CYP2C19 Genotypes in Chinese ACS Patients Undergoing PCI: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8: 676954. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.676954>.
9. Wein B, Coslovsky M, Jabbari R et al. Prasugrel vs. clopidogrel in contemporary Western European patients with acute coronary syndromes receiving drug-eluting stents: Comparative cost-effectiveness analysis from the BASKET-PROVE cohorts. *Int J Cardiol* 2017; 248: 20-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.102>.
10. Xie X, Ma YT, Yang YN et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 3736-3740. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.014>.
11. Xue J, Li M, Wang L et al. Comparison of the efficacy of half ticagrelor loading doses and clopidogrel in elderly acute coronary syndrome patients in China. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2020; 19(3): 661-666. <https://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v19i3.29>.
12. Yu HR, Wei YY, Ma JG et al. Beneficial effects of combined administration of Clopidogrel and Aspirin on the levels of proinflammatory cytokines, cardiac function, and prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction: A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(45): e13010. <https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000013010>.
13. Zhang Y, Zhao Y, Pang M et al. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-centre trial. *Acta Cardiol* 2016; 71(3): 309-316. <https://dx.doi.org/10.2143/ac.71.3.3152091>.

Nicht E4

1. Hajsadeghi S, Chitsazan M, Chitsazan M et al. Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel. *Clinical Medicine Insights Cardiology* 2016; 10: 149-155. <https://dx.doi.org/10.4137/cmc.S32804>.
2. Kim C, Kim BK, Hong SJ et al. Randomized Comparison of Strut Coverage between Ticagrelor and Clopidogrel in Acute Myocardial Infarction at 3-Month Optical Coherence Tomography. *Yonsei Med J* 2018; 59(5): 624-632. <https://dx.doi.org/10.3349/yMJ.2018.59.5.624>.
3. Park SD, Lee MJ, Baek YS et al. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus Ticagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention* 2016; 12(8): e964-e971. <https://dx.doi.org/10.4244/eijv12i8a159>.

4. Parodi G, Valenti R, Bellandi B et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(15): 1601-1606.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.024>.

5. Rudolph TK, Fuchs A, Klinke A et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017; 248: 7-13.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.099>.

Nicht E5

1. [Acute coronary syndrome -- long term protection by dual thrombocyte aggregation inhibition during twelve months]. *MMW Fortschr Med* 2008; 150(42): 52-53.

2. [In acute coronary syndrome. Seize platelets with pliers]. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(45): 61.

3. [Two platelet inhibitors after acute coronary syndrome. Many colleagues are not aware of this]. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(13): 50.

4. Acute myocardial infarction: Aspirin + clopidogrel reduce mortality by about 0.5%. *Prescrire Int* 2006; 15(85): 194.

5. Antiplatelet drugs for patients at high cardiovascular risk. Aspirin generally remains the best choice. *Prescrire Int* 2009; 18(104): 272-273.

6. Antiplatelet drugs in cardiovascular prevention: coronary events: acute phase and secondary prevention. *Prescrire Int* 2000; 9(47): 83-85.

7. Antiplatelet therapy: Prasugrel administration before angiography associated with increased bleeding risk and no benefit in NSTEMI-ACS patients. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(11): 614. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2013.142>.

8. Antithrombotic strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 203-220.

<https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S12056>.

9. Aspirin + clopidogrel better for short-term outcomes in acute MI. *J Fam Pract* 2006; 55(2): 98.

10. CLARITY and COMMIT show benefit of clopidogrel in MI. *Br J Cardiol* 2005; 12(2): 100.

11. Clopidogrel also for the treatment of acute coronary syndrome. *Dtsch Apoth Ztg* 2002; 142(12): 50-52.

12. Clopidogrel and acute coronary syndrome. *Drug Ther Bull* 2002; 40(6): 41-42.

<https://dx.doi.org/10.1136/dtb.2002.40641>.

13. Clopidogrel and ticlopidine--improvements on aspirin? *Drug Ther Bull* 1999; 37(8): 59-61.
14. Clopidogrel in the modern management of atherothrombosis. *Br J Cardiol* 2007; 14(Suppl 5): S3-S10.
15. Clopidogrel 'ineffective' after percutaneous coronary intervention in patients with CKD. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(7): 350. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0835>.
16. Clopidogrel should be standard therapy for acute MI. *Pharm J* 2005; 274(7341): 327.
17. Clopidogrel: new preparation. An alternative to aspirin. *Prescrire Int* 1999; 8(44): 163-164.
18. Dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(13): 1775-1787. <https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1202924>.
19. Early clopidogrel prevents deaths. *Pharm J* 2005; 275(7375): 596.
20. Early therapy with clopidogrel in acute coronary syndrome is useful. *Dtsch Apoth Ztg* 2001; 141(42): 44.
21. PCI-CLARITY supports clopidogrel pretreatment. *Br J Cardiol* 2005; 12(5): 348.
22. Prasugrel vs. ticagrelor after acute coronary syndrome: a critical appraisal of the ISAR-REACT 5 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz077>.
23. Prasugrel: new drug. After angioplasty and stenting: continue to use aspirin + clopidogrel. *Prescrire Int* 2009; 18(103): 193-195.
24. Risk of bleeding related to antithrombotic treatment in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2012; 18(33): 5362-5378. <https://dx.doi.org/10.2174/138161212803251970>.
25. Rivaroxaban 2.5 mg. No justification for using this anticoagulant after an acute coronary syndrome. *Prescrire Int* 2014; 23(153): 229-232.
26. Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2007; 146(6): 434-441. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00008>.
27. The effect of clopidogrel on infarct size at one month remains unclear for people with STEMI. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005; 9(4): 280-283. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebcm.2005.09.030>.
28. Thrombolytics play an important part in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Drugs & Therapy Perspectives* 2010; 26(9): 10-14. <https://dx.doi.org/10.2165/11205400-000000000-00000>.
29. Ticagrelor (new drug): Acute coronary syndromes: Nothing new. *Prescrire Int* 2011; 20(120): 229-233.

30. Upon suspicion of acute coronary syndrome: Immediately initiate dual thrombocyte aggregation inhibition. *Klinikerzt* 2008; 37(9): 434-435. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1089974>.
31. Abergel E, Nikolsky E. Ticagrelor: An investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6(1): 963-977. <https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S13263>.
32. Ackermann R. Appropriate use of clopidogrel in the older adult. *Clin Geriatr* 2010; 18(1): 41-47.
33. Adamski P, Kozinski M, Ostrowska M et al. Overview of pleiotropic effects of platelet P2Y12 receptor inhibitors. *Thromb Haemost* 2014; 112(2): 224-242. <https://dx.doi.org/10.1160/TH13-11-0915>.
34. Adgey AAJ, Manoharan G. Clopidogrel - Confounding or confirming our concept of how to treat acute coronary syndromes? *Heartdrug* 2002; 2(2): 78-82. <https://dx.doi.org/10.1159/000063425>.
35. Agrawal K, Bhatt DL. Antiplatelet therapy: Does prasugrel or ticagrelor suffice in patients with STEMI? *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(3): 121-122. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2012.199>.
36. Ait-Mokhtar O, Bonello L, Paganelli F et al. High on Treatment Platelet Reactivity. *Heart Lung and Circulation* 2012; 21(1): 12-21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2011.08.069>.
37. Akram S, Akram F, Postula M. Current problems, new opportunities and future directions of anti-platelet therapy - Increasing role of novel antiplatelet agents in cardiovascular diseases. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov* 2009; 4(1): 55-60. <https://dx.doi.org/10.2174/157489009787260070>.
38. Alasnag M, Jones TL, Hanfi Y et al. Sex-based outcomes in contemporary antiplatelet therapy trials. *Open Heart* 2021; 8(2). <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2021-001761>.
39. Alexopoulos D. P2Y12 inhibitors adjunctive to primary PCI therapy in STEMI: Fighting against the activated platelets. *Int J Cardiol* 2013; 163(3): 249-255. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.088>.
40. Alexopoulos D. Long-term ticagrelor therapy in patients with prior myocardial infarction significantly reduces ischaemic events, albeit with increased bleeding. *Evid Based Med* 2015; 20(4): 132. <https://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2015-110213>.
41. Alexopoulos D, Lekakis J. Dyspnea Attributed to Ticagrelor: Variable Tolerability in Different Clinical Settings. *Can J Cardiol* 2017; 33(6): 831.e9-831.e10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.02.014>.

42. Alexopoulos D, Xanthopoulou I. Adenosine plasma concentration increase by ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: No cause for fear in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(22): 2436. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.053>.
43. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Goudevenos J. Effects of P2Y12 receptor inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 113(12): 2064-2069. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.053>.
44. Amarshi N, Sullivan J. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(12): 1134-1143. <https://dx.doi.org/10.2146/ajhp060662>.
45. Amico F, Mazzoni J, Moshiyakhov M et al. The evolution of dual antiplatelet therapy in the setting of acute coronary syndrome: Ticagrelor versus clopidogrel. *Postgrad Med* 2016; 128(2): 159-163. <https://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1118351>.
46. Amin A. Improving the management of patients after myocardial infarction, from admission to discharge. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1509-1539. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.10.022>.
47. Amin AP, Marso SP. Acute coronary syndrome in the patient with diabetes: Is the management different? *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(4): 321-329. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-010-0118-5>.
48. Angehrn W. [Secondary prevention after acute coronary syndrome--role of modern drug therapy]. *Ther Umsch* 2002; 59(2): 92-96. <https://dx.doi.org/10.1024/0040-5930.59.2.92>.
49. Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: From aspirin to the present day. *Drugs* 2012; 72(16): 2087-2116. <https://dx.doi.org/10.2165/11640880-000000000-00000>.
50. Angiolillo DJ, Bass TA, Bates ER. Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *Am Heart J* 2008; 156(2 Suppl): 16S-22S. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.005>.
51. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA et al. Advances in Antiplatelet Therapy: Agents in Clinical Development. *Am J Cardiol* 2009; 103(3 Suppl): 40A-51A. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.023>.
52. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31(1): 17-25c. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp504>.
53. Angiolillo DJ, Guzman LA. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *Am Heart J* 2008; 156(2 Suppl): 23S-28S. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.006>.

54. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 23(3): 375-388. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.12.001>.
55. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P et al. Prasugrel: A novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. A review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(16): 2893-2900. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.16.2893>.
56. Antmann EM. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(1): 1-2.
57. Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Antiplatelet treatment of cardiovascular disease: A translational research perspective. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(5): 289-297. <https://dx.doi.org/10.20452/pamw.390>.
58. Apostolakis S, Lip GYH, Marin F. Antiplatelet therapy in stroke prevention. *Antiplatelet Therapy in ACS and A-Fib* 2012; 47: 141-154. <https://dx.doi.org/10.1159/000338050>.
59. Aragam KG, Bhatt DL. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16(1): 24-42. <https://dx.doi.org/10.1177/1074248410381758>.
60. Armani AM. Prasugrel: An efficacy and safety review of a new antiplatelet therapy option. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9(4): 199-202. <https://dx.doi.org/10.1097/HPC.0b013e3181fed221>.
61. Arntz HR. Reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction-Current status and perspectives for early and pre-hospital treatment. *Resuscitation* 2008; 77(3): 296-305. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.12.017>.
62. Aronow WS. Antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in older patients with vascular disease. *Drugs Aging* 1999; 15(2): 91-101. <https://dx.doi.org/10.2165/00002512-199915020-00003>.
63. Aronow WS. Treatment of Unstable Angina Pectoris/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2003; 58(10): 927-933.
64. Aronow WS. Use of antiplatelet drugs in secondary prevention in patients with atherothrombotic disease. *Compr Ther* 2006; 32(3): 182-188. <https://dx.doi.org/10.1385/COMP:32:3:182>.
65. Aronow WS. Treatment after myocardial infarction. *Compr Ther* 2007; 33(1): 39-47. <https://dx.doi.org/10.1007/s12019-007-0002-4>.

66. Aronow WS. Use of antiplatelet drugs in secondary prevention in older persons with atherothrombotic disease. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2007; 62(5): 518-524. <https://dx.doi.org/10.1093/gerona/62.5.518>.
67. Aronow WS. Use of antiplatelet drugs in the treatment of acute coronary syndromes. *Cardiovascular and Hematological Disorders - Drug Targets* 2013; 13(2): 151-157. <https://dx.doi.org/10.2174/1871529X11313020008>.
68. Aronow WS. Antiplatelet drug use in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Postgrad Med* 2013; 125(1): 51-58. <https://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2624>.
69. Arora S, Shemisa K, Gupta A et al. Premature Ticagrelor Discontinuation in Secondary Prevention of Atherosclerotic CVD: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(19): 2454-2464. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.470>.
70. Asad ZUA, Baber U. The Role of Aspirin After High-Risk Percutaneous Coronary Intervention: The Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention Clinical Trial Experience. *Interventional Cardiology Clinics* 2020; 9(4): 489-498. <https://dx.doi.org/10.1016/j.iccl.2020.06.003>.
71. Atiemo AD, Williams MS. Clopidogrel use in coronary heart disease and percutaneous coronary intervention. *J Investig Med* 2008; 56(4): 689-700. <https://dx.doi.org/10.2310/JIM.0b013e31816bfa8c>.
72. Aviles RJ, Bhatt DL. Antiplatelet therapies in combination for the treatment of patients with stable and unstable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13(3): 177-182. <https://dx.doi.org/10.1023/A:1020483024703>.
73. Bae JS, Ahn J-H, Tantry US et al. Should antithrombotic treatment strategies in east asians differ from caucasians? *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16(5): 459-476. <https://dx.doi.org/10.2174/1570161116666180117103238>.
74. Baggish AL, Sabatine MS. Clopidogrel use in coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(1): 7-15. <https://dx.doi.org/10.1586/14779072.4.1.7>.
75. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002; 143(2): 205-216.
76. Bainey KR, Lai TF, Mehta SR. Clopidogrel in acute coronary syndromes: Where are we now? *Thromb Haemost* 2011; 105(5): 766-773. <https://dx.doi.org/10.1160/TH10-10-0633>.
77. Bakheet MF, Pearce LA, Hart RG. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on subdural hematoma: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Stroke* 2015; 10(4): 501-505. <https://dx.doi.org/10.1111/ijss.12419>.

78. Bansilal S, Bonaca MP, Sabatine MS. Ticagrelor for acute coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(11): 1473-1484.

<https://dx.doi.org/10.1586/14779072.2013.839205>.

79. Barker CM, Price MJ. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10(4): 327-333. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-008-0052-y>.

80. Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. *Hematology* 2020; 2020(1): 642-648. <https://dx.doi.org/10.1182/hematology.2020000151>.

81. Bassand J-P. Unmet needs in antiplatelet therapy. *European Heart Journal, Supplement* 2008; 10(D): D3-D11. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sun005>.

82. Beckman JA, Parikh SA. Contemporary use of clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9(4): 257-263. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02938373>.

83. Belchikov YG, Koenig SJ, DiPasquale EM. Potential role of endogenous adenosine in ticagrelor-induced dyspnea. *Pharmacotherapy* 2013; 33(8): 882-887.

<https://dx.doi.org/10.1002/phar.1293>.

84. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19): 1542-1551. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.012>.

85. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP et al. The Relative Efficacy and Safety of Clopidogrel in Women and Men. A Sex-Specific Collaborative Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(21): 1935-1945. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.074>.

86. Berger PB. The thienopyridines in coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1(3): 192-198.

87. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: A US perspective. *Circulation* 2002; 106(17): 2284-2287.

<https://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000035924.70846.20>.

88. Berman M, El-Amin O, McLaughlin RT et al. Emergency Percutaneous Coronary Intervention (PCI) for the care of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Minerva Cardioangiol* 2007; 55(5): 593-623.

89. Bernlochner I, Sibbing D. Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. *Antiplatelet Agents* 2012; 210: 165-198. <https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5-7>.

90. Bertrand ME. Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Do the benefits of modern antithrombotic treatments outweigh the risk of major bleeding? *Dialog Cardiovasc Med* 2005; 10(3): 163-167.

91. Bertrand ME, Van Belle E. Triple antiplatelet treatment in patients presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal, Supplement* 2006; 8(G): G59-G63. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sul057>.
92. Berwanger O, Abdelhamid M, Alexander T et al. Use of ticagrelor alongside fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Practical perspectives based on data from the TREAT study. *Clin Cardiol* 2018; 41(10): 1322-1327. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.23043>.
93. Bezerra DC, Bogousslavky J. Clopidogrel: cardiologists' panacea or neurologists' headache? *Future Cardiol* 2005; 1(5): 579-590. <https://dx.doi.org/10.2217/14796678.1.5.579>.
94. Bhalra N, Taggar J. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006; 367(9513): 812-813. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2806%2968329-3>.
95. Bhatt DL. Can clopidogrel and aspirin lower mortality in patients with acute myocardial infarction? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(4): 182-183. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio0508>.
96. Bhatt DL. Role of Antiplatelet Therapy Across the Spectrum of Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2009; 103(3 Suppl): 11A-19A. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.018>.
97. Bhatt DL, Hirsh J. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: Lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164(19): 2106-2110. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.19.2106>.
98. Bhatt DL, John JM. Management of acute coronary syndrome in diabetes mellitus. *Herz* 2004; 29(5): 532-541. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-004-2614-0>.
99. Bhatt DL, Mood GR. Clopidogrel and risk for acute coronary events. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(5): 401-408. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-007-0052-1>.
100. Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F et al. Prasugrel during primary percutaneous coronary intervention: evidence from clinical data. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(4): 454-457. <https://dx.doi.org/10.2174/157016112800812782>.
101. Biondi-Zoccai G, Gaita F, Sheiban I et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 150(3): 325-331. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.035>.
102. Bischoff B. Randomized, multicenter trial of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Herz* 2009; 34(7): 568. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-009-3307-5>.

103. Bode C. [Therapy of acute myocardial infarction: COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol Infarction Trial)]. *Internist* 2006; 47(7): 764-766. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-006-1651-6>.
104. Boden WE, Flather MD, Bhatt DL. Role of dual antiplatelet therapy in symptomatic patients with established vascular disease: putting the CHARISMA trial into therapeutic perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24(3): 207-216. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-010-6245-9>.
105. Bogousslavsky J. Benefit of ADP receptor antagonists in atherothrombotic patients: New evidence. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 2): 5-10. <https://dx.doi.org/10.1159/000049138>.
106. Bohm M, Fries R. From unstable coronary syndrome to terminal heart failure. Update cardiology 2001/2002 - Part II. *Med Klin* 2003; 98(6): 326-334. <https://dx.doi.org/10.1007/s00063-003-1266-9>.
107. Bolognese L, Angiolillo DJ. Unravelling the benefit against the risk of long-term dual antiplatelet therapy. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26(Suppl 1): S22-S30. <https://dx.doi.org/10.1097/01.hco.0000409964.20588.8c>.
108. Bonaca M, Giugliano RP. Antithrombotics in acute coronary syndromes: Updates from the past year. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010; 12(1): 84-99. <https://dx.doi.org/10.1007/s11936-009-0059-8>.
109. Bonello L, Angiolillo DJ, Aradi D et al. P2Y12-ADP receptor blockade in chronic kidney disease patients with acute coronary syndromes review of the current evidence. *Circulation* 2018; 138(15): 1582-1596. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032078>.
110. Borja J, Garcia O, Donado E et al. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006; 367(9513): 811-812. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2806%2968327-X>.
111. Boucher M, Pharand C, Skidmore B. A critical appraisal of the CURE trial: role of clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Can J Clin Pharmacol* 2004; 11(1): e156-167.
112. Brenes Salazar JA, Forman DE. Advances in percutaneous coronary interventions for elderly patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57(2): 176-186. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2014.07.002>.
113. Brieger DB. Medications for the treatment of acute coronary syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(16): 2843-2854. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.6.16.2843>.
114. Burgess S, Mallard TA, Juergens CP. Review of ticagrelor in the management of acute coronary syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8(10): 1315-1325. <https://dx.doi.org/10.1517/17425255.2012.717931>.

115. Byrne RA, Kastrati A. Duration of antiplatelet therapy following intracoronary stenting: Are changes needed? *European Heart Journal, Supplement* 2008; 10(I): I25-I29. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sun039>.
116. Calvin JE, Klein LW. The use of antiplatelet agents in acute cardiac care. *Crit Care Clin* 2001; 17(2): 365-377. [https://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70172-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70172-X).
117. Campo G, Fileti L, Valgimigli M et al. Poor response to clopidogrel: Current and future options for its management. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30(3): 319-331. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-010-0457-5>.
118. Cannon CP. What is the optimal timing of clopidogrel in acute coronary syndromes? *Crit Pathw Cardiol* 2005; 4(1): 46-50. <https://dx.doi.org/10.1097/01.hpc.0000155972.10085.27>.
119. Cannon CP. Clopidogrel: Who, when, and how? *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8(Suppl 3): S27-S34.
120. Cannon CP, Block PC. Clopidogrel pretreatment for PCI is now no longer controversial. *ACC Cardiosource Review Journal* 2006; 15(6): 56-59.
121. Cannon CP, Wiviott S, Angiolillo D et al. Antiplatelet strategies: evaluating their current role in the setting of acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2008; 31(3 Suppl 1): I2-I9. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.20362>.
122. Cannon CP, Wiviott S, Angiolillo D et al. Clinical considerations with the use of antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2008; 31(3 Suppl 1): I28-I35. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.20359>.
123. Capodanno D, Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Antiplatelet therapy: New pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl1): 316-329. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.12219>.
124. Capodanno D, Calvi V, Tamburino C. Effect size of ticagrelor over clopidogrel in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: from statistics to clinical judgment. *J Cardiovasc Med* 2012; 13(2): 162-163. <https://dx.doi.org/10.2459/JCM.0b013e32834f23bd>.
125. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(2): 151-158. <https://dx.doi.org/10.1586/erc.09.172>.
126. Capodanno D, Tamburino C. Bridging antiplatelet therapy in patients requiring cardiac and non-cardiac surgery: From bench to bedside. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7(1): 82-90. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9517-5>.
127. Cattaneo M. Advances in antiplatelet therapy: Overview of new P2Y12 receptor antagonists in development. *European Heart Journal, Supplement* 2008; 10(I): I33-I37. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sun037>.

128. Cattaneo M. New P2Y12 blockers. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 1): 262-265. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03382.x>.
129. Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: Congenital and drug-induced defects. *Blood* 2011; 117(7): 2102-2112. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-263111>.
130. Cavallari I, Nusca A, Ricottini E et al. Prognostic role of platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. *Cardiol Rev* 2014; 22(6): 313-318. <https://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000034>.
131. Chakrabarti R, Kumar Das S. Advances in antithrombotic agents. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5(3): 175-185. <https://dx.doi.org/10.2174/187152507781058717>.
132. Chandrasekar S, Loomba R, Shah P et al. Ideal antiplatelet therapy for coronary artery disease: focus on adenosine diphosphate receptor inhibitors. *Am J Ther* 2013; 20(4): 337-343. <https://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e31820b8668>.
133. Chassot P-G, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Practice and Research in Clinical Anaesthesiology* 2007; 21(2): 241-256. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2007.02.002>.
134. Chassot P-G, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: The case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99(3): 316-328. <https://dx.doi.org/10.1093/bja/aem209>.
135. Chen Y, Dong W, Wan Z et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Chinese patients with acute coronary syndrome: A pharmacodynamic analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 545-546. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.030>.
136. Chen Z, Jiang L. Changing strategies in the management of acute myocardial infarction in modern China. *CVD Prevention and Control* 2009; 4(1): 9-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cvdpc.2008.07.006>.
137. Cheng JWM. Ticagrelor: Oral Reversible P2Y12 Receptor Antagonist for the Management of Acute Coronary Syndromes. *Clin Ther* 2012; 34(6): 1209-1220. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.005>.
138. Cheng JWM. Updates in antiplatelet agents used in cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18(6): 514-524. <https://dx.doi.org/10.1177/1074248413499971>.
139. Cheng X, Chen W-H, Simon DI. Aspirin Resistance or Variable Response or Both? *Am J Cardiol* 2006; 98(10 Suppl): S11-S17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.09.009>.

140. Cherepanov V, Tomek A, Kim MH et al. Among antithrombotic agents, prasugrel, but not ticagrelor, is associated with reduced 30 day mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015; 195: 104-110. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.062>.
141. Chernykh T, Fursova E, Ovsyannikova V et al. Effectiveness of antiaggregants in treatment of acute coronary syndrome. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2018; 9(1): 118-121.
142. Chew DP, Lee L. Long-term antiplatelet therapy: From clinical trials to clinical application. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 347-354. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e328353fe5c>.
143. Chua D, Ignaszewski A. Clopidogrel in acute coronary syndromes. *BMJ (Online)* 2009; 338(7701): 998-1002. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1180>.
144. Cialdella P, Gustapane M, Camaioni C et al. What's new about Clopidogrel. *Minerva Cardioangiol* 2013; 61(6): 683-689.
145. Coats AJS, Nijjer SS, Francis DP. Protecting the pipeline of science: openness, scientific methods and the lessons from ticagrelor and the PLATO trial. *Int J Cardiol* 2014. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.05.034>.
146. Collet JP, Montalescot G. P2Y12 inhibitors: Thienopyridines and direct oral inhibitors. *Hamostaseologie* 2009; 29(4): 339-348. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1617136>.
147. Concato J, Peduzzi P, Huang GD et al. Comparative effectiveness research: What kind of studies do we need? *J Investig Med* 2010; 58(6): 764-769. <https://dx.doi.org/10.2310/JIM.0b013e3181e3d2af>.
148. Connolly DL, Lip GYH, Chin BSP. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic strategies in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Br Med J* 2002; 325(7377): 1404-1407. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7377.1404>.
149. Connolly M, Menown IBA. Key advances in clinical cardiology. *Adv Ther* 2013; 30(4): 369-386. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-013-0024-5>.
150. Coole GE, Goldschmidt-Clermont PJ. The safety and efficacy of aspirin and clopidogrel as a combination treatment in patients with coronary heart disease. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(6): 815-826. <https://dx.doi.org/10.1517/14740338.5.6.815>.
151. Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: What's new? *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(6-7): 349-353. <https://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2010.05.001>.
152. Cuisset T, Quilici J. CYP-mediated pharmacologic interference with optimal platelet inhibition. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6(3): 404-410. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-012-9442-z>.

153. Curzen N, Sambu N. Interventional cardiology: Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: Is variability of response clinically relevant? *Heart* 2011; 97(17): 1433-1440. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.206508>.
154. Curzen NP, Archbold RA. Issues relating to clopidogrel use in hospital practice. *Br J Cardiol* 2002; 9(Suppl 8): S13-S19.
155. D'Ascenzo F, Moretti C, Omede P et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015; 115(9): 1185-1193. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.003>.
156. Dailey JH, Cziraky MJ, Spinler SA. Secondary prevention of acute coronary syndromes. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2004; 44(2 Suppl 1): S28-35.
157. Danchin N, Aissaoui N. Pharmacologic therapy for non ST-segment elevation acute coronary syndromes: Focus on antithrombotic therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24(4): 325-330. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-010-6259-3>.
158. Dasgupta A, Mukherjee D. Use of clopidogrel in the reduction of myocardial damage during percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 275-286.
159. Davies SL. Ticagrelor. *Drugs Today (Barc)* 2010; 46(4): 243-250. <https://dx.doi.org/10.1358/dot.2010.46.4.1467168>.
160. Davis EM, Knezevich JT, Teply RM. Advances in antiplatelet technologies to improve cardiovascular disease morbidity and mortality: a review of ticagrelor. *Clinical Pharmacology* 2013; 5: 67-83. <https://dx.doi.org/10.2147/cpaa.S41859>.
161. Davis EM, Packard KA, Knezevich JT et al. New and emerging anticoagulant therapy for atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2011; 31(10): 975-1016. <https://dx.doi.org/10.1592/phco.31.10.975>.
162. De Caterina R, Zimarino M. The long-term use of blockers of the platelet ADP receptor in acute coronary syndromes. *Haematologica* 2001; 86(11 Suppl 2): 25-27.
163. De Franco AC, Oldridge N. Health-related quality of life in patients with acute coronary syndromes and treated with ticagrelor or clopidogrel. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14(1): 23-26. <https://dx.doi.org/10.1586/14737167.2014.861743>.
164. De Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: Balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2919-2921. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr424>.
165. De Luca G. Adjunctive antithrombotic therapy during primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal, Supplement* 2008; 10(J): J2-J14. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sun055>.

166. De Luca G, Suryapranata H. Recent advances in optimal adjunctive antithrombotic therapy in STEMI patients undergoing primary angioplasty: An overview. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13(5): 594-615. <https://dx.doi.org/10.2174/1570161113666141229115302>.
167. De Luca L, Andreotti F, Biondi-Zoccai G et al. ANMCO/SICI-GISE paper on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *European Heart Journal, Supplement* 2014; 16(Suppl_C): C2-C28. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suu030>.
168. De Luca L, Capranzano P, Patti G et al. Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Review of the literature and practical considerations. *Am Heart J* 2016; 176: 44-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.006>.
169. De Luca L, Colivicchi F, Gulizia MM et al. Clinical pathways and management of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS): a Consensus Document from the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society of Cardiology (SIC), Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU) and Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE). *Eur Heart J Suppl* 2017; 19(Suppl D): D130-D150. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sux013>.
170. De Luca L, Danchin N, Valgimigli M et al. Effectiveness of pretreatment with dual oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2015; 116(4): 660-668. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.026>.
171. De Oliveira EI, Bhatt DL. Clinical evaluation of clopidogrel across the whole spectrum of indications: Primary and secondary prevention of coronary artery disease. *European Heart Journal, Supplement* 2006; 8(G): G10-G14. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sul048>.
172. De Servi S, Cavallini C, Leonardi S et al. Prasugrel and ticagrelor compared to clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions: Certainties and uncertainties. *Int J Cardiol* 2015; 181: 443-445. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.131>.
173. De Servi S, Navarese EP, D'Urbano M et al. Treating acute coronary syndromes with new antiplatelet drugs: The mortality issue with prasugrel and ticagrelor. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(11): 2117-2122. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.618492>.
174. De Silva K, Myat A, Cotton J et al. Bleeding associated with the management of acute coronary syndromes. *Heart* 2017; 103(7): 546-562. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307602>.
175. De Silva R. Is dual antiplatelet therapy needed for all CVD patients? *Br J Cardiol* 2010; 17(Suppl 1): S10-S11.

176. Deeks ED. Ticagrelor: A review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2011; 71(7): 909-933. <https://dx.doi.org/10.2165/11206850-000000000-00000>.
177. Deharo P, Cuisset T. Optimal duration of dual antiplatelet therapy post percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30(4): 198-202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.008>.
178. Depta JP, Bhatt DL. Aspirin and platelet adenosine diphosphate receptor antagonists in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: Role in therapy and strategies to overcome resistance. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(2): 91-112. <https://dx.doi.org/10.1007/BF03256587>.
179. Deutsch E. The emerging role of low-molecular-weight heparin and antiplatelet therapies in the cardiac catheterization laboratory. *Am Heart J* 1999; 138(6 II): S577-S585. <https://dx.doi.org/10.1053/hj.1999.v138.a102299>.
180. Din JN, Fox KA. Clopidogrel in acute coronary heart disease. *Am Heart Hosp J* 2005; 3(4): 234-242.
181. Dinicolantonio JJ, Can MM, Serebruany VL. Lost in follow-up rates in TRACER, ATLAS ACS 2, TRITON and TRA 2P trials: Challenging PLATO mortality rates. *Int J Cardiol* 2013; 164(3): 255-258. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.113>.
182. Dinicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the reduction in myocardial infarctions in the PLATO trial: which patients benefited on ticagrelor vs. clopidogrel? *Int J Cardiol* 2013; 165(3): 396-397. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.110>.
183. DiNicolantonio JJ, Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 4076-4080. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.020>.
184. Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009; 29(9): 1089-1102. <https://dx.doi.org/10.1592/phco.29.9.1089>.
185. Dobesh PP, Beavers CJ, Herring HR et al. Key articles and guidelines in the management of acute coronary syndrome and in percutaneous coronary intervention: 2012 Update. *Pharmacotherapy* 2012; 32(12): e348-e386. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.1225>.
186. Dobesh PP, Patel M. The PARTHENON Clinical Development Program: the Role of Ticagrelor in Patients with Atherothrombotic Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31(4): 433-444. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-017-6749-7>.
187. Doggrell SA. Clopidogrel: a CURE in acute coronary syndromes? *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(3): 351-353. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.3.3.351>.

188. Doggrel SA. Ticagrelor, a platelet aggregation inhibitor for the potential prevention and treatment of arterial thrombosis and acute coronary syndromes. *IDrugs* 2009; 12(5): 309-317.
189. Dowdall M. Clopidogrel treatment prior to percutaneous coronary intervention questioned by results of recent analysis. *Interventional Cardiology (London)* 2013; 5(1): 13-14. <https://dx.doi.org/10.2217/ica.13.1>.
190. Dridi NP, Holmvang L, Clemmensen P. Oral antiplatelet agents in ischemic heart disease: A review of the latest clinical evidence. *Clin Investig (Lond)* 2011; 1(9): 1315-1328. <https://dx.doi.org/10.4155/cli.11.111>.
191. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(9): 649-665. <https://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w>.
192. Duerschmied D, Bode C, Moser M. Clopidogrel in acute coronary syndrome: Implications of recent study findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(9): 1215-1229. <https://dx.doi.org/10.1586/erc.10.104>.
193. Duggan ST, Keating GM. Prasugrel: A review of its use in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2009; 69(12): 1707-1726. <https://dx.doi.org/10.2165/10484190-000000000-00000>.
194. Eagle KA, Ramanath VS. Evidence-based medical therapy of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(2): 95-116. <https://dx.doi.org/10.2165/00129784-200707020-00002>.
195. Earnest MB, Tadros PN. Non-ST-segment elevation MI and unstable angina: What role for anticoagulants and antiplatelet agents? *Consultant* 2007; 47(3): 270-276.
196. Easthope SE, Jarvis B. Clopidogrel: potential in the prevention of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1(6): 467-474. <https://dx.doi.org/10.2165/00129784-200101060-00006>.
197. Easton JD. Future perspectives for optimizing oral antiplatelet therapy. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 2): 23-28. <https://dx.doi.org/10.1159/000049141>.
198. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: Clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 1): 255-263. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02499.x>.
199. Einecke D. [Acute heart attacks. Prognosis can be further improved]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(14): 4-5.

200. Elbadawi A, Elgendy IY, Mohamed AH et al. Clopidogrel Versus Newer P2Y12 Antagonists for Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest Managed with Therapeutic Hypothermia: A Meta-Analysis. *Cardiology & Therapy* 2018; 7(2): 185-189. <https://dx.doi.org/10.1007/s40119-018-0118-x>.
201. Ellahham S. Role of antiplatelet agents in the primary and secondary prevention of atherothrombotic events in high risk-patients. *South Med J* 2008; 101(3): 273-283. <https://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318164705a>.
202. Escolar G, Heras M. Clopidogrel: a selective inhibitor of platelet ADP receptors. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36(4): 187-199. <https://dx.doi.org/10.1358/dot.2000.36.4.570198>.
203. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart* 2010; 96(9): 656-661. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.185983>.
204. Fareed J, Wahi R, Hoppensteadt DA. An update on new anticoagulant drugs. *Eastern Journal of Medicine* 2009; 14(2): 84-93.
205. Fares RR, Lansing LS, Gallati CA et al. Antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in vascular diseases: Clinical evidence for and against the combination. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(3): 377-386. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.3.377>.
206. Farhan S, Hocht T, Huber K et al. Antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and with type 2 diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160(1-2): 30-38. <https://dx.doi.org/10.1007/s10354-010-0747-8>.
207. Farhan S, Hocht T, Huber K et al. Diabetic specific aspects in antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease. *Minerva Med* 2010; 101(4): 239-253.
208. Fauler J. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs in coronary artery disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(6): 465-478. <https://dx.doi.org/10.1177/1753944709346517>.
209. Faxon DP. Use of antiplatelet agents and anticoagulants for cardiovascular disease: Current standards and best practices. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6(Suppl 4): S3-S14.
210. Fintel DJ. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disease: Implications of the management of artherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients and the clopidogrel for high artherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance studies' results for cardiologists. *Clin Cardiol* 2007; 30(12): 604-614. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.20154>.
211. Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8(1): 77-89. <https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S26030>.

212. Fisch AS, Perry CG, Horenstein RB et al. Pharmacogenomics of anti-platelet and anti-coagulation therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(7): 381. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-013-0381-3>.
213. Fitchett D, Goodman SG, Langer A et al. Preventing thrombosis: Update of first-line therapy in the management of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Can J Cardiol* 2002; 18(11): 1179-1190.
214. Floyd CN, Passacquale G, Ferro A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(7): 429-442. <https://dx.doi.org/10.2165/11630740-000000000-00000>.
215. Fontana P, Reny JL. New antiplatelet strategies in atherothrombosis and their indications. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2007; 34(1): 10-17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.01.004>.
216. Fontana P, Roffi M, Reny J-L. Platelet function test use for patients with coronary artery disease in the early 2020s. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(1): 194. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9010194>.
217. Foo F, Oldroyd KG. Clinical value of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes and in percutaneous coronary intervention. *Biomark Med* 2011; 5(1): 9-30. <https://dx.doi.org/10.2217/bmm.11.2>.
218. Foody JM, Shah R. Special issues when caring for the older person with acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8(4): 289-295. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-006-0061-7>.
219. Fox KAA, Chelliah R. Clopidogrel: An updated and comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3(4): 621-631. <https://dx.doi.org/10.1517/17425225.3.4.621>.
220. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(1): 30-47. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.156>.
221. Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Defining the link between chronic kidney disease, high platelet reactivity, and clinical outcomes in clopidogrel-treated patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(6): e002760. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002760>.
222. Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(6): 361-379. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.18>.
223. Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ et al. Novel Antiplatelet Agents: The Current State and What Is Coming Down the Pike. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58(3): 267-277. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.08.009>.

224. Franchini M, Mannucci PM. New antiplatelet agents: Why they are needed. *Eur J Intern Med* 2009; 20(8): 733-738. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2009.09.005>.
225. French JK, Burgess S, Chew DP. Re-infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30(4): 354-358. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.000000000000193>.
226. Galla JM, Lincoff AM. The role of clopidogrel in the management of ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(4): 273-279. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3281b11493>.
227. Garg R, Lev EI, Uretsky BF. Anti-platelet and anti-thrombotic approaches in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70(3): 388-406. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.21204>.
228. Garg VP, Halperin JL. Novel Antiplatelet and Anticoagulant Agents in the Cardiac Care Unit. *Cardiol Clin* 2013; 31(4): 533-544. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.07.001>.
229. Garrett AD. Coagulation counseling. *Pharm Times* 2010; 76(5).
230. Garrett AD. Dual antiplatelet therapy lowers risk of CV death in MI secondary prevention. *Drug Topics* 2015; (May 2015).
231. Gatto L, Prati F. How should the ticagrelor be used? The point after the TWILIGHT and THEMIS-PCI studies. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl L): L72-L76. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suaa139>.
232. Gerschutz GP, Bhatt DL. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? *Am Heart J* 2003; 145(4): 595-601. <https://dx.doi.org/10.1067/mhj.2003.180>.
233. Gillette M, Morneau K, Hoang V et al. Antiplatelet Management for Coronary Heart Disease: Advances and Challenges. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(6): 35. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0581-6>.
234. Giusti B, Gori AM, Marcucci R et al. Relation of CYP2C19 loss-of-function polymorphism to the occurrence of stent thrombosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6(4): 393-407. <https://dx.doi.org/10.1517/17425251003598878>.
235. Giusti B, Gori AM, Marcucci R et al. Determinants to optimize response to clopidogrel in acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics Pers Med* 2010; 3(1): 33-50. <https://dx.doi.org/10.2147/pgpm.s5056>.
236. Giusti B, Marcucci R, Abbate R et al. Current status of clopidogrel pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2012; 13(15): 1671-1673. <https://dx.doi.org/10.2217/pgs.12.153>.

237. Goli RR, Contractor MM, Nathan A et al. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 56. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-017-0698-2>.
238. Golwala H, Bhatt DL. The Timing of P2Y12 Inhibitor Initiation in the Treatment of ACS? Does the Evidence Exist in This Era? *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 60(4-5): 471-477. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2018.01.001>.
239. Gomes MER, Verheugt FWA. Platelet aggregation inhibitors in prevention and treatment of coronary thrombosis. *Neth J Med* 2003; 61(6): 185-192.
240. Gonzales ER. Antiplatelet therapy in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Ther* 1998; 20(Suppl B): B18-B38. <https://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918%2898%2980028-3>.
241. Gower MN, Ratner LR, Williams AK et al. Clinical utility of cyp2c19 genotype-guided antiplatelet therapy in patients at risk of adverse cardiovascular and cerebrovascular events: A review of emerging evidence. *Pharmgenomics Pers Med* 2020; 13: 239-252. <https://dx.doi.org/10.2147/PGPM.S231475>.
242. Grove EL, Hossain R, Storey RF. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thromb Haemost* 2013; 109(5): 817-824. <https://dx.doi.org/10.1160/TH12-11-0806>.
243. Grove EL, Kristensen SD. Update on oral antiplatelet therapy: Principles, problems and promises. *Future Cardiol* 2009; 5(3): 247-258. <https://dx.doi.org/10.2217/fca.09.10>.
244. Guerbaai R-A, Mahata I, Le Jemtel TH et al. Is ticagrelor worth its high cost and side-effects? *Acta Cardiol* 2019; 74(2): 93-98. <https://dx.doi.org/10.1080/00015385.2018.1469371>.
245. Guimaraes PO, Tricoci P. Ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction: Which one to choose? *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(13): 1983-1995. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1074180>.
246. Gulba DC, Lankes W. [Clopidogrel as adjunctive medication in patients with acute coronary syndrome]. *Internist* 2002; 43(12): 1615-1618. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-002-0774-7>.
247. Gunarathne A, Hussain S, Gershlick AH. Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndrome patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14(11): 1215-1226. <https://dx.doi.org/10.1080/14779072.2016.1245145>.
248. Gupta M, Singh N. Impactful Clinical Trials of 2012: What Clinicians Need to Know. *Can J Cardiol* 2013; 29(6): 747-750. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.03.003>.
249. Gurbel PA, Tantry US. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9(3): 324-336.

250. Gurbel PA, Tantry US, Kereiakes D. Elinogrel potassium: Receptor antagonist antiplatelet therapy. *Drugs of the Future* 2010; 35(11): 885-892.
<https://dx.doi.org/10.1358/dof.2010.35.11.1529823>.
251. Hahn SA, Chandler C. Diagnosis and management of ST elevation myocardial infarction: A review of the recent literature and practice guidelines. *Mt Sinai J Med* 2006; 73(1): 469-481.
252. Hamm CW. Current practice and limitations of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *European Heart Journal, Supplement* 2009; 11(G): G4-G8.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sup035>.
253. Hankowitz J, Bramlage P. Platelet and coagulation inhibitors in the treatment of acute coronary syndrome. Current evidence and new developments. *Kardiologe* 2010; 4(3): 239-248. <https://dx.doi.org/10.1007/s12181-010-0274-2>.
254. Harrington RA, Block PC. Clopidogrel for high atherothrombotic risk, ischemic stabilization, management, and avoidance: The CHARISMA trial. *ACC Cardiosource Review Journal* 2006; 15(9): 70-75.
255. Held C. Lessons from platelet inhibition and patient outcomes. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 355-360. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e328353fe7e>.
256. Held P, Himmelmann A, Ditmarsch M. Ticagrelor for the treatment of atherosclerotic disease: Insights from the PARTHENON clinical development program. *Future Cardiol* 2016; 12(4): 405-418. <https://dx.doi.org/10.2217/fca-2016-0028>.
257. Helft G, Le Feuvre C, Gilard M et al. Drug Insight: Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients with an indication for anticoagulation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(12): 673-680. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio0712>.
258. Helton TJ, Bavry AA, Duggal S et al. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(4): 289-297. <https://dx.doi.org/10.2165/00129784-200707040-00006>.
259. Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2002; 8(22 Suppl): S691-S700.
260. Heras M, Del Rio A. Update on antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: What do new drugs bring into clinical practice? *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(SUPPL 1): 13-17.
<https://dx.doi.org/10.2165/1153164-S0-000000000-00000>.
261. Hermanides RS, Kilic S, van 't Hof AWJ. Optimal pharmacological therapy in ST-elevation myocardial infarction-a review: A review of antithrombotic therapies in STEMI. *Neth Heart J* 2018; 26(6): 296-310. <https://dx.doi.org/10.1007/s12471-018-1112-6>.

262. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: Is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008; 42(6): 790-805. <https://dx.doi.org/10.1345/aph.1K591>.
263. Hirai T, Kumar A. Prasugrel superior to ticagrelor in acute coronary syndromes. *J Clin Outcomes Manag* 2019; 26(6): 252-254.
264. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Prevention of coronary heart disease with aspirin and clopidogrel: Efficacy, safety, costs and cost-effectiveness. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(3): 493-503. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.5.3.493>.
265. Hocht T, Huber K. P2Y12-receptor-inhibiting antiplatelet strategies in acute coronary syndromes. *Hamostaseologie* 2014; 34(1): 20-28. <https://dx.doi.org/10.5482/HAMO-13-08-0044>.
266. Hocht T, Sinnaeve PR, Adriaenssens T et al. Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: update 2012. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1(1): 79-86. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872612443345>.
267. Hoffmeister HM, Bode C, Silber S. Optimal platelet inhibition after coronary stent implantation. Current status. *Herz* 2008; 33(4): 244-253. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-008-3138-9>.
268. Holdright DR. Stroke in the patient with coronary heart disease. *Br J Cardiol* 2002; 9(3): 163-167.
269. Homan DJ, Price MJ. The role of clopidogrel in the management of ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28(4): 381-388. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283606957>.
270. Htun WW, Steinhubl SR. Ticagrelor: The first novel reversible P2Y12 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(2): 237-245. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2013.757303>.
271. Husted S. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: Ticagrelor. *Antiplatelet Therapy in ACS and A-Fib* 2012; 47: 64-77. <https://dx.doi.org/10.1159/000338055>.
272. Husted S, Van Giezen JJJ. Ticagrelor: The first reversibly binding oral p2y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(4): 259-274. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00096.x>.
273. Hwang I, Khouzam RN, Reed GL et al. Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2017; 119(11): 1723-1728. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.011>.

274. Jakubowski JA, Erlinge D, Alexopoulos D et al. The Rationale for and Clinical Pharmacology of Prasugrel 5 mg. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(2): 109-121. <https://dx.doi.org/10.1007/s40256-016-0202-3>.
275. Janknegt R, Ruiters L, Ten Cate H. InforMatrix: ADP antagonists in acute coronary syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(3): 357-385. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.651460>.
276. Jennings LK, Saucedo JF. Antiplatelet and anticoagulant agents: Key differences in mechanisms of action, clinical application, and therapeutic benefit in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23(4): 302-308. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283021ad9>.
277. Jing Y, Ni B, Zhou D et al. Efficacy and safety of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018; 45(2): 122-126. <https://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12858>.
278. Jneid H, Bhatt DL, Corti R et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. *Arch Intern Med* 2003; 163(10): 1145-1153. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.10.1145>.
279. Johnson JA, Cavallari LH, Beitelshes AL et al. Pharmacogenomics: Application to the management of cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(4): 519-531. <https://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.179>.
280. Jonsson B, Bertrand M, Weintraub W. The value of clopidogrel in addition to standard therapy in reducing atherothrombotic events. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4): 29-41. <https://dx.doi.org/10.2165/00019053-200422004-00006>.
281. Jungmayr P. Patients with myocardial infarction can benefit from clopidogrel. *Dtsch Apoth Ztg* 2005; 145(23): 44-45.
282. Kamran H, Kayani WT, Jneid H et al. Oral Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA* 2021; 325(15): 1545-1555. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0716>.
283. Kandzari DE. Evolving antithrombotic treatment strategies for acute ST-elevation myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7(Suppl 4): S28-S37.
284. Karnon J, Holmes MW, Williams R et al. A cost-utility analysis of clopidogrel in patients with ST elevation acute coronary syndromes in the UK. *Int J Cardiol* 2010; 140(3): 315-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.105>.
285. Kaul U, Mansoor AH. Platelet adenosine diphosphate receptor antagonists: Ticlopidine to ticagrelor - A long continuing journey. *Indian Heart J* 2012; 64(1): 54-59. <https://dx.doi.org/10.1016/S0019-4832%2812%2960012-1>.

286. Kei AA, Elisaf MS, Liberopoulos EN et al. Antiplatelet drugs: What comes next? *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(1): 9-26. <https://dx.doi.org/10.1177/1076029610385222>.
287. Kelsey MD, Newby LK. In older patients with NSTEMI-ACS, clopidogrel safely reduced bleeding compared with ticagrelor at 1 year. *Ann Intern Med* 2020; 173(6): Jc28. <https://dx.doi.org/10.7326/acpi202009150-028>.
288. Kereiakes DJ, Gurbel PA. Peri-Procedural Platelet Function and Platelet Inhibition in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(2): 111-121. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2008.01.005>.
289. Kessler T, Wolf B, Eriksson N et al. Association of the coronary artery disease risk gene GUCY1A3 with ischaemic events after coronary intervention. *Cardiovasc Res* 2019; 115(10): 1512-1518. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvz015>.
290. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T et al. CYP2C19 pharmacogenetics versus standard of care dosing for selecting antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(7): 1246-1252. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.27949>.
291. Kheiri B, Barbarawi M, Zayed Y et al. Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 94(2): 181-186. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.28075>.
292. Kim J-Y, Yoon J. Aspirin and clopidogrel resistance in drug eluting stent era. *Korean Circulation Journal* 2007; 37(4): 135-147. <https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2007.37.4.135>.
293. Kim L, Charitakis K, Swaminathan RV et al. Novel antiplatelet therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(1): 78-84. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-011-0216-x>.
294. Kjesbo NK, Gleason PP, Schafer JA. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(4): 335-343. <https://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2009.15.4.335>.
295. Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: Clinical trials update. *Am J Med* 2004; 116(5 Suppl 1): 47-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.10.020>.
296. Kohli P, Cannon CP. Acute coronary syndromes in 2011: Walking the tightrope between efficacy and bleeding. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9(2): 69-71. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.206>.
297. Koo MH, Nawarskas JJ, Frishman WH. Prasugrel: a new antiplatelet drug for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2008; 16(6): 314-318. <https://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e318189a701>.

298. Korlipara K. Clopidogrel in clinical practice - Primary care. *Br J Cardiol* 2002; 9(Suppl 8): S20-S25.
299. Kowalczyk M, Rysz J, Banach M et al. Ticagrelor - A new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? *Med Sci Monit* 2009; 15(12): MS24-MS30.
300. Krakat J, Mousa S, Root R et al. Current status and future directions in antiplatelet therapy. *Drugs of the Future* 2009; 34(1): 27-41.
<https://dx.doi.org/10.1358/dof.2009.034.01.1315100>.
301. Kubisa MJ, Jezewski MP, Postula M et al. Ticagrelor - toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 129-140.
<https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S152369>.
302. Kunadian B, Thornley AR, Babu TN et al. Should high risk patients receive clopidogrel as well as aspirin post coronary arterial bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5(6): 755-760. <https://dx.doi.org/10.1510/icvts.2006.143156>.
303. Kwok OH, Javier S, Mak KH et al. Clinical use of clopidogrel in acute coronary syndrome. *Int J Clin Pract* 2007; 61(3): 473-481. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01315.x>.
304. Laine M, Dabry T, Thuny F et al. Meta-Analysis of Potent P2Y12-ADP Receptor Antagonist Therapy Compared to Clopidogrel Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost* 2018; 118(10): 1839-1846.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1669426>.
305. Laine M, Gaubert M, Helal O et al. Assessing post-treatment platelet reactivity: A focus on patient selection and setting. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(11): 1557-1566.
<https://dx.doi.org/10.1586/14779072.2013.820440>.
306. Lanham KJ, Dunn SP, Oestreich JH et al. Impact of genetic polymorphisms on clinical response to antithrombotics. *Pharmgenomics Pers Med* 2010; 3(1): 87-99.
<https://dx.doi.org/10.2147/pgpm.s9597>.
307. Lansky AJ, Meier P, Baumbach A. Almanac 2013: Acute coronary syndromes. *Heart* 2013; 99(20): 1488-1493. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304649>.
308. Lansky AJ, Meier P, Baumbach A. Almanac 2013: Acute coronary syndromes: National cardiac societies journals almanac 2013. *Kardiovaskulare Medizin* 2013; 16(11): 306-312.
309. Lau ES, Braunwald E, Murphy SA et al. Potent P2Y12 Inhibitors in Men Versus Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(12): 1549-1559. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.028>.

310. Leschke M. Dual Antithrombotic therapy and triple therapy vs dual therapy for atrial fibrillation after coronary stenting - Which therapy for whom and for how long? *Klinikerzt* 2017; 46(4): 174-179. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-107743>.
311. Lettino M. Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors: Facts or fancies? *Eur J Intern Med* 2010; 21(6): 484-489. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.08.004>.
312. Lettino M, Leonardi S, De Maria E et al. Antiplatelet and antithrombotic treatment for secondary prevention in ischaemic heart disease. *European Journal of Preventive Cardiology* 2017; 24(3 Suppl): 61-70. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487317707854>.
313. Lhermusier T, Waksman R. Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(4): 585-596. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1005602>.
314. Li J, Tang W, Storey RF et al. Population pharmacokinetics of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54(9): 666-674. <https://dx.doi.org/10.5414/cp202549>.
315. Lischke S, Schneider DJ. Recent developments in the use of antiplatelet agents to prevent cardiovascular events. *Future Cardiol* 2011; 7(3): 403-413. <https://dx.doi.org/10.2217/fca.11.8>.
316. Loganath K, Adamson PD, Moss AJ. Ticagrelor in the management of coronary artery disease. *Future Cardiol* 2021; 17(4): 561-571. <https://dx.doi.org/10.2217/fca-2020-0108>.
317. Lombo B, Diez JG. Ticagrelor: the evidence for its clinical potential as an oral antiplatelet treatment for the reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndromes. *Core Evidence* 2011; 6: 31-42. <https://dx.doi.org/10.2147/ce.S9510>.
318. Lopes RD, Alexander KP. Antiplatelet Therapy in Older Adults with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Considering Risks and Benefits. *Am J Cardiol* 2009; 104(5 Suppl): 16C-21C. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.021>.
319. Lopez Bescos L, Aros Borau F, Lidon Corbi RM et al. 2002 update of the guidelines of the Spanish Society of Cardiology for Unstable Angina/without ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(6): 631-642. <https://dx.doi.org/10.1016/s0300-8932%2802%2976671-2>.
320. Loscalzo J, Sharis PJ, Cannon CP. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129(5): 394-405. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00009>.
321. Lowe GDO. Clopidogrel in prevention of cardiovascular events. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 2003; 12(6): 265-298.

322. Lozano I, Rondan J, Vegas JM et al. Cost-Effectiveness of Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Myocardial Infarction: Analysis by Subgroups. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(1): 107-108. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.083>.
323. Lu CY, Karnon J, Sorich MJ. The importance of high-quality evidence of the long-term impact of nonfatal events used in randomized controlled trials: a case study of prasugrel. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011; 90(1): 27-29. <https://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.61>.
324. Lyseng-Williamson KA. Prasugrel: a guide to its use in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the US. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12(3): 207-216. <https://dx.doi.org/10.2165/11209640-000000000-00000>.
325. Maier CL, Duncan A, Hill CE. Pharmacogenetics in Oral Antithrombotic Therapy. *Clin Lab Med* 2016; 36(3): 461-472. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2016.05.002>.
326. Malek LA, Witkowski A. Use of antiplatelet therapies during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Interventional Cardiology* 2010; 2(5): 705-718. <https://dx.doi.org/10.2217/ica.10.57>.
327. Mangalpally KKR, Kleiman NS. The safety of clopidogrel. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(1): 85-95. <https://dx.doi.org/10.1517/14740338.2011.532485>.
328. Manolis AS, Manolis TA, Papadimitriou P et al. Combined antiplatelet therapy: Still a sweeping combination in cardiology. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2013; 11(2): 136-167. <https://dx.doi.org/10.2174/1871525711311020009>.
329. Marchini J, Morrow D, Resnic F et al. An algorithm for use of prasugrel (effient) in patients undergoing cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9(4): 192-198. <https://dx.doi.org/10.1097/HPC.0b013e3181fe9817>.
330. Marcucci R. Resistance to antiplatelet drugs. Can it be assessed? *IJC Metabolic and Endocrine* 2015; 8: 31-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.10.012>.
331. Marcucci R, Cioni G, Giusti B et al. Gender and anti-thrombotic therapy: From biology to clinical implications. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7(1): 72-81. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9534-4>.
332. Marcucci R, Grifoni E, Giusti B. On-treatment platelet reactivity: State of the art and perspectives. *Vascul Pharmacol* 2016; 77: 8-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.10.005>.
333. Mariani M, Mariani G, De Servi S. Efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of TRITON-TIMI 38 trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(1): 17-23. <https://dx.doi.org/10.1586/14779072.7.1.17>.

334. Marino P, De Luca G. Advances in antithrombotic therapy as adjunct to reperfusion therapies for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008; 100(2): 184-195. <https://dx.doi.org/10.1160/TH08-03-0174>.
335. Marino P, De Luca G. Antithrombotic therapies in primary angioplasty: Rationale, results and future directions. *Drugs* 2008; 68(16): 2325-2344. <https://dx.doi.org/10.2165/0003495-200868160-00005>.
336. Marzot F, Pengo V. Prasugrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 321-324.
337. Matthias NP, Jurg BH. Very low-dose direct oral anticoagulants combined with platelet inhibitors in coronary artery disease: Ready for widespread use? *Kardiovaskulare Medizin* 2019; 22(5): w02062. <https://dx.doi.org/10.4414/cvm.2019.02062>.
338. Mauri L, Coolong A. Clopidogrel treatment surrounding percutaneous coronary intervention: When should it be started and stopped? *Curr Cardiol Rep* 2006; 8(4): 267-271. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-006-0057-3>.
339. Mayer K, Bongiovanni D, Karschin V et al. Ticagrelor or Prasugrel for Platelet Inhibition in Acute Coronary Syndrome Patients: The ISAR-REACT 5 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(21): 2569-2571. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.586>.
340. Mearns BM. Antiplatelet therapy: Long-term ticagrelor use in patients with history of MI. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(5): 260. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.49>.
341. Mehran R, Kalkman DN, Angiolillo DJ. Atrial fibrillation, with ACS and PCI: Walking a tightrope. *Eur Heart J* 2019; 40(19): 1563-1566. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz192>.
342. Meier P, Timmis A. Almanac 2012: Interventional cardiology. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13(1): 91-101. <https://dx.doi.org/10.5152/akd.2013.049>.
343. Meier P, Timmis A. Almanac 2012: Interventional cardiology. The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54(4): 242-254.
344. Melo de Barros e Silva PG, Barbosa Ribeiro H, Do Amaral Baruzzi AC et al. When is the best time for the second antiplatelet agent in Non-ST elevation acute coronary syndrome? *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(3): 236-246. <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20160042>.
345. Mendoza CE, Bhatt MR, Virani S et al. Management of failed thrombolysis after acute myocardial infarction: An overview of current treatment options. *Int J Cardiol* 2007; 114(3): 291-299. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.116>.
346. Menown I, Shand JA. Recent advances in cardiology. *Future Cardiol* 2010; 6(1): 11-17. <https://dx.doi.org/10.2217/fca.09.59>.

347. Meyer BJ. [Anticoagulation and antiaggregation in cardiac patients]. *Ther Umsch* 2003; 60(1): 27-32. <https://dx.doi.org/10.1024/0040-5930.60.1.27>.
348. Michelson AD. P2Y12 Antagonism promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): s33-s38. <https://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160689>.
349. Milani RV. Antiplatelet therapy after endovascular intervention: Does combination therapy really work and what is the optimum duration of therapy? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(Suppl 1): S7-S11. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.21996>.
350. Miyazaki Y, Tenekecioglu E, Zeng Y et al. Single or dual antiplatelet therapy after PCI. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(5): 294-303. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.12>.
351. Momary KM. Cardiovascular pharmacogenomics. *J Pharm Pract* 2007; 20(3): 265-276. <https://dx.doi.org/10.1177/0897190007304842>.
352. Montalto C, Morici N, Munafo AR et al. Optimal P2Y12 inhibition in older adults with acute coronary syndromes: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(1): 20-27. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa101>.
353. Morais J. Insights from CURE: using clopidogrel on top of standard therapy. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 Suppl 1: 17-21. <https://dx.doi.org/10.1159/000047785>.
354. Morici N, Colombo P, Oreglia JA et al. Prasugrel and ticagrelor: Is there a winner? *J Cardiovasc Med* 2014; 15(1): 8-18. <https://dx.doi.org/10.2459/JCM.0b013e328364561b>.
355. Morrell J. Initiating antiplatelet therapy in diabetes: A PCO view. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2003; 3(5): 349-353. <https://dx.doi.org/10.1177/14746514030030050701>.
356. Morse MA, Todd JW, Stouffer GA. Optimizing the use of thrombolytics in ST-segment elevation myocardial infarction. *Drugs* 2009; 69(14): 1945-1966. <https://dx.doi.org/10.2165/11317670-000000000-00000>.
357. Motovska Z, Widimsky P. Clopidogrel before elective percutaneous coronary intervention. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(4): 373-379.
358. Mudawi TO, Morrison L. Clopidogrel therapy in coronary heart disease: Reviewing the evidence and assessing the practice. *J R Coll Physicians Edinb* 2008; 38(2): 100-107.
359. Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost* 2010; 103(1): 71-82. <https://dx.doi.org/10.1160/TH09-03-0177>.
360. Mullangi R, Srinivas NR. Clopidogrel: Review of bioanalytical methods, pharmacokinetics/pharmacodynamics, and update on recent trends in drug-drug interaction studies. *Biomed Chromatogr* 2009; 23(1): 26-41. <https://dx.doi.org/10.1002/bmc.1128>.

361. Muller KA, Geisler T. Novel antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: what is new in the pipeline? *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(5): 606-618.
<https://dx.doi.org/10.2174/157016112801784576>.
362. Nair R, Simon DI. Antiplatelet therapy in the era of late stent thrombosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008; 10(1): 12-17. <https://dx.doi.org/10.1007/s11936-008-0002-4>.
363. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kubica J et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients from 12 Randomized Trials. *Circulation* 2020; 142(2): 150-160.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786>.
364. Nesto RW, Faxon DP. Antiplatelet therapy in populations at high risk of atherothrombosis. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(5): 711-721.
365. Neumann F-J. Balancing efficacy and safety in the TRITON-TIMI 38 trial. *European Heart Journal, Supplement* 2009; 11(G): G14-G17. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sup037>.
366. Nicolau JC, Baracioli LM, Giugliano RP. Ticagrelor for the prevention of ischemic events in patients with prior myocardial infarction and peripheral artery disease. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(9): 1013-1019. <https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1476491>.
367. Niessner A, Niessner H, Huber K. [Optimal platelet inhibition therapy in unstable angina pectoris and after coronary interventions]. *Herz* 2001; 26 Suppl 1: 36-41.
<https://dx.doi.org/10.1007/pl00014030>.
368. Norgard NB, Abu-Fadel M. Future prospects in anti-platelet therapy: A review of potential P2Y12 and thrombin receptor antagonists. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov* 2008; 3(3): 194-200. <https://dx.doi.org/10.2174/157489008786264005>.
369. Notaro LA, Burke JF, Siddiqui A et al. Secondary prevention in concurrent coronary artery, cerebrovascular, and chronic kidney disease: Focus on pharmacological therapy. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(3): 199-215. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00087.x>.
370. Numasawa Y, Sawano M, Fukuoka R et al. Antithrombotic strategy for patients with acute coronary syndrome: A perspective from east asia. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(6): 1-19. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9061963>.
371. Nusca A, Patti G. Platelet function and inhibition in ischemic heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14(4): 457-467. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-012-0280-z>.
372. Oh EY, Abraham T, Saad N et al. A comprehensive comparative review of adenosine diphosphate receptor antagonists. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(2): 175-191.
<https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.647683>.

373. Ohlmann P, Bareiss P, Morel O et al. Diabetes and the platelet: Toward new therapeutic paradigms for diabetic atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2010; 212(2): 367-376.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.019>.

374. Ohman EM, Roe MT. Explaining the unexpected: Insights from the PLATElet inhibition and clinical Outcomes (PLATO) trial comparing ticagrelor and clopidogrel. *Thromb Haemost* 2011; 105(5): 763-765. <https://dx.doi.org/10.1160/TH11-03-0159>.

375. Okere AN, Ezendu K, Berthe A et al. An Evaluation of the Cost-effectiveness of Comprehensive MTM Integrated with Point-of-Care Phenotypic and Genetic Testing for U.S. Elderly Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(2): 142-152. <https://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.2.142>.

376. Oliphant CS, Doby JB, Blade CL et al. Emerging P2Y12 receptor antagonists: Role in coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8(1): 93-101.
<https://dx.doi.org/10.2174/157016110790226615>.

377. Oppelt TF, Rowen RC, Kerr JL. Role of clopidogrel in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: From literature and guidelines to practice. *Pharmacotherapy* 2004; 24(8): 1037-1049.
<https://dx.doi.org/10.1592/phco.24.11.1037.36135>.

378. Oprea AD, Popescu WM. P2Y 12 receptor inhibitors in acute coronary syndromes: What is new on the horizon? *Cardiol Res Pract* 2013; 1(1): 195-456.
<https://dx.doi.org/10.1155/2013/195456>.

379. Orban M, Kleeberger J, Ouarrak T et al. Clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a pooled IABP-SHOCK II and CULPRIT-SHOCK trial sub-analysis. *Clin Res Cardiol* 2021; 110(9): 1493-1503.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00392-021-01866-3>.

380. Orban M, Sibbing D. Platelet function testing in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6(3): 371-377. <https://dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9450-7>.

381. Ostergaard L, Fosbol EL, Roe MT. The role of antiplatelet therapy in primary prevention. A review. *Curr Pharm Des* 2017; 23(9): 1294-1306.
<https://dx.doi.org/10.2174/1381612822666161205115540>.

382. Ovbiagele B, Ling G. Oral antiplatelet therapy in the secondary prevention of atherothrombotic events. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(3): 197-209.
<https://dx.doi.org/10.2165/00129784-200909030-00006>.

383. Owen RT, Serradell N, Bolos J. AZD6140. Antiplatelet therapy P2Y12 (P2T) receptor antagonist. *Drugs of the Future* 2007; 32(10): 845-853.
<https://dx.doi.org/10.1358/dof.2007.032.10.1133832>.

384. Packard KA, Knezevich JT, Davis EM et al. Emerging antiplatelet therapy for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32(3): 244-273. <https://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01021.x>.
385. Paikin JS, Eikelboom JW, Cairns JA et al. New antithrombotic agents - Insights from clinical trials. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(9): 498-509. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.101>.
386. Pais P. P2Y12 inhibitors in acute coronary syndromes: Which and when? *Natl Med J India* 2013; 26(2): 84-90.
387. Pant S, Neupane P, Ramesh KC et al. Post percutaneous coronary intervention antiplatelet therapy: Current perceptions, prospects and perplexity. *Cardiol J* 2011; 18(6): 712-717. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.2011.0042>.
388. Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Mikhailidis DP et al. Acute and long-term antiplatelet therapy. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44(5): 331-352. <https://dx.doi.org/10.1358/dot.2008.44.5.1215717>.
389. Paravattil B, Elewa H. Strategies to Optimize Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Stenting in Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(4): 347-355. <https://dx.doi.org/10.1177/1074248416683048>.
390. Park D-W, Lee PH, Jang S et al. Effect of Low-Dose Versus Standard-Dose Ticagrelor and Clopidogrel on Platelet Inhibition in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(14): 1594-1595. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.010>.
391. Park SJ, Lee SW. Optimal management of platelet function after coronary stenting. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; 9(1): 37-45. <https://dx.doi.org/10.1007/s11936-007-0049-7>.
392. Passacquale G, Ferro A. Therapeutics: Oral antiplatelet agents clopidogrel and prasugrel for the prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2011; 342(7812): d3488. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3488>.
393. Patelis N, Kakavia K, Maltezos K et al. An update on novel antiplatelets in vascular patients. *Curr Pharm Des* 2018; 24(38): 4558-4563. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612825666181226144129>.
394. Patrono C. Prevention of myocardial infarction and stroke by aspirin: Different mechanisms? Different dosage? *Thromb Res* 1998; 92(1 Suppl 1): S7-S12. <https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848%2898%2900101-7>.
395. Patti G, Micieli G, Cimminiello C et al. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther* 2020; 2020: 8703627. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/8703627>.

396. Patti G, Proscia C, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome - New insights from randomized trials. *Circ J* 2014; 78(1): 33-41. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0742>.
397. Penela D, Diaz-Ricart M, Heras M. New antiplatelet drugs in perspective. *European Cardiology* 2011; 7(3): 216-219. <https://dx.doi.org/10.15420/ecr.2011.7.3.216>.
398. Pepine CJ. Residual risk for secondary ischemic events in patients with atherothrombotic disease: Opportunity for future improvements in patient care. *Ann Med* 2010; 42(1): 19-35. <https://dx.doi.org/10.3109/07853890903260898>.
399. Piccolo R, Galasso G, Esposito G et al. Relationship between changes in platelet reactivity and ischemic events following percutaneous coronary intervention: A meta-regression analysis of 30 randomized trials. *Atherosclerosis* 2014; 234(1): 176-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.024>.
400. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Clopidogrel: A review of its use in the prevention of thrombosis. *Drugs* 2007; 67(4): 613-646. <https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767040-00013>.
401. Pokov AN, Serebruany VL, Tomek A et al. Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor or vorapaxar in patients with renal impairment: Do we have a winner? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13(12): 1333-1344. <https://dx.doi.org/10.1586/14779072.2015.1101343>.
402. Porto I, Giubilato S, De Maria GL et al. Platelet P2Y12 receptor inhibition by thienopyridines: Status and future. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(9): 1317-1332. <https://dx.doi.org/10.1517/13543780903176415>.
403. Price MJ. New antiplatelet therapies in development. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(13 Suppl 5): S11-15. <https://dx.doi.org/10.2146/ajhp080157>.
404. Price MJ. Evaluation of clopidogrel responsiveness after drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiolog* 2009; 57(5): 657-666.
405. Prondzinsky R, Buerke M. Novel concepts of the diagnosis and acute therapy in ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2008; 33(2): 57-69. <https://dx.doi.org/10.5414/ibp33057>.
406. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Goodman SG et al. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y12 inhibitors for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32(18): 2256-2265. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr143>.
407. Quintana M, Kahan T, Hjemdahl P. Pharmacological prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction: A potential role for adenosine as a therapeutic agent. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(3): 159-167. <https://dx.doi.org/10.2165/00129784-200404030-00003>.

408. Quraishi AR, Kazmi KA. Antiplatelet and antithrombotic therapy in non ST elevation acute coronary syndrome: A review of current literature. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2005; 21(1): 95-108.
409. Raber L, Pilgrim T, Zanchin T et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389(10073): 1025-1034. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2817%2930397-5>.
410. Rai J, Arora R. Atherothrombosis and the management of the vulnerable vascular patient. *Am J Ther* 2009; 16(1): 24-34. <https://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e318032587d>.
411. Rajan L, Moliterno DJ. Beyond aspirin and clopidogrel: Is there a need for additional antiplatelet therapy in ACS? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13(4): 303-311. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-011-0195-0>.
412. Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP-receptor antagonists for cardiovascular disease: Past, present and future. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(12): 766-780. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1372>.
413. Ramaraj R, Movahed MR, Hashemzadeh M. Novel antiplatelet agent ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *J Intervent Cardiol* 2011; 24(3): 199-207. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00613.x>.
414. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: Evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother* 2008; 42(4): 550-557. <https://dx.doi.org/10.1345/aph.1K433>.
415. Reddy K, Khaliq A, Henning RJ. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *World J Cardiol* 2015; 7(5): 243-276. <https://dx.doi.org/10.4330/wjc.v7.i5.243>.
416. Ren Q, Ren C, Liu X et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Herz* 2016; 41(3): 246-249. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-015-4359-3>.
417. Rihal CS, Lerman A, Lennon RJ et al. Clopidogrel pharmacogenetics state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(4). <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811>.
418. Rivas Rios JR, Franchi F, Rollini F et al. Diabetes and antiplatelet therapy: From bench to bedside. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2018; 8(5): 594-609. <https://dx.doi.org/10.21037/cdt.2018.05.09>.
419. Rockson SG, DeGoma EM, Fonarow GC. Reinforcing a continuum of care: In-hospital initiation of long-term secondary prevention following acute coronary syndromes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(5): 375-388. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-007-6043-1>.

420. Rodriguez AE, Rodriguez-Granillo AM, Ascarrunz SD et al. Did prasugrel and ticagrelor offer the same benefit in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary interventions compared to clopidogrel? Insights from randomized clinical trials, registries and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2018; 24(4): 465-477. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180108121834>.
421. Roe MT, Steinhubl S. Optimizing platelet P2Y12 inhibition for patients undergoing PCI. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25(2): 188-203. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3466.2007.00013.x>.
422. Roffi M, Eberli FR. Diabetes and acute coronary syndromes. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 23(3): 305-316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.01.003>.
423. Roffi M, Oechslin E. [Cardiac indications for oral anticoagulation]. *Praxis* 2004; 93(38): 1549-1555. <https://dx.doi.org/10.1024/0369-8394.93.38.1549>.
424. Roffman DS. Considerations in patients receiving oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(15 Suppl 7): S18-S24. <https://dx.doi.org/10.2146/ajhp100166>.
425. Rognoni A, Lupi A, Bacchini S et al. Ticagrelor: Long-term therapy in patients with coronary artery disease. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2016; 10(2): 280-283. <https://dx.doi.org/10.2174/1574887111666160729102848>.
426. Rosa GM, Bianco D, Valbusa A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in the treatment of cardiac ischemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(12): 1491-1502. <https://dx.doi.org/10.1080/17425255.2016.1244524>.
427. Rotheray K, Cattermole G. Adding clopidogrel to standard treatment for acute myocardial infarction. *Emerg Med J* 2010; 27(3): 242-243. <https://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089656a>.
428. Roubille F, Lairez O, Mewton N et al. Cardioprotection by clopidogrel in acute ST-elevated myocardial infarction patients: a retrospective analysis. *Basic Res Cardiol* 2012; 107(4): 275. <https://dx.doi.org/10.1007/s00395-012-0275-3>.
429. Roubin G, Kuepper F, Cohen M. The challenge of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Clin Pract* 2007; 61(12): 2079-2092. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01601.x>.
430. Roule V, Agueznai M, Sabatier R et al. Safety and efficacy of IIb/IIIa inhibitors in combination with highly active oral antiplatelet regimens in acute coronary syndromes: A meta-analysis of pivotal trials. *Platelets* 2017; 28(2): 174-181. <https://dx.doi.org/10.1080/09537104.2016.1218453>.

431. Rubboli A, Di Pasquale G. Optimal antithrombotic treatment in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Future Cardiol* 2006; 2(2): 205-213. <https://dx.doi.org/10.2217/14796678.2.2.205>.
432. Ruland S. Safety of clopidogrel and aspirin for stroke prevention: Implications of the CHARISMA trial. *Drug Saf* 2008; 31(6): 449-458. <https://dx.doi.org/10.2165/00002018-200831060-00001>.
433. Sabatine MS. Novel antiplatelet strategies in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(Suppl 1): S8-15.
434. Sabouret P, Savage MP, Fischman D et al. Complexity of Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21(1): 21-34. <https://dx.doi.org/10.1007/s40256-020-00414-0>.
435. Sabouret P, Tiel-Sartral M. New antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107(3): 178-187. <https://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2014.01.009>.
436. Sadanandan S, Singh IM. Clopidogrel: The data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12(6): 361-374. <https://dx.doi.org/10.2165/11636340>.
437. Sakurai R, Burazor I, Kaneda H et al. Head-to-head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intervent Cardiol* 2017; 30(5): 457-464. <https://dx.doi.org/10.1111/joic.12416>.
438. Samama MM, Gerotziapas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29(1): 92-104. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-009-0392-5>.
439. Sami S, Willerson JT. Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction (Part 2). *Tex Heart Inst J* 2010; 37(3): 262-275.
440. Saucedo JF. Balancing the benefits and risks of antiplatelet agents in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30(2): 200-209. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-010-0444-x>.
441. Savi P, Herbert J-M. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(2): 174-183. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2005-869523>.
442. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Diabetes mellitus and coronary artery disease - A high risk combination. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(1 Suppl): i18-26. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-006-1115-y>.

443. Schillig JM, Kalus JS. Prasugrel: A novel thienopyridine prodrug for the treatment of acute coronary syndrome. *Formulary* 2008; 43(11): 402-408.
444. Schlenger R. Prevention of vascular diseases: Platelet inhibitors also prevent heart infarction. *Dtsch Apoth Ztg* 2008; 148(42): 48-51.
445. Schror K. [New antiplatelet agents and the question of dual antiplatelet therapy]. *Internist* 2012; 53(3): 351-356. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-011-2998-x>.
446. Schuster P, Beythien C, Schuster A. Current aspects of therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel. *Tagliche Praxis* 2006; 47(3): 620-622.
447. Schwimbeck PL. [Antiplatelet strategies in the acute and chronic therapy of cardiovascular disease]. *Med Klin* 2004; 99 Suppl 1: 8-13.
448. Scott LJ, Dickie JS. Clopidogrel bisulfate: In ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6(6): 407-414. <https://dx.doi.org/10.2165/00129784-200606060-00008>.
449. Sellers MB, Tricoci P, Harrington RA. A new generation of antiplatelet agents. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24(4): 307-312. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e32832e2b44>.
450. Serebruany V. Lack of outcome benefit and clopidogrel "resistance"; The TRITON trial challenge. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 415-418. <https://dx.doi.org/10.1160/th09-09-0631>.
451. Serebruany V, Tanguay JF, Benavides MA et al. Verifying Death Reports in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am J Ther* 2020; 27(6): e563-e572. <https://dx.doi.org/10.1097/mjt.0000000000001286>.
452. Serebruany VL. Excess Rates of Nonfatal Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel (Preventing Clinical Events or Chasing Enzymatic Ghosts? *Am J Cardiol* 2008; 101(9): 1364-1366. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.039>.
453. Serebruany VL. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 259-261. <https://dx.doi.org/10.1160/th09-10-0695>.
454. Serebruany VL. Mortality benefit in PLATO cannot be explained by antiplatelet properties of ticagrelor. *Cardiology* 2010; 117(3): 231-233. <https://dx.doi.org/10.1159/000322789>.
455. Serebruany VL. Delays of event adjudication in the TRITON trial. *Cardiology* 2010; 115(3): 217-220. <https://dx.doi.org/10.1159/000296016>.
456. Serebruany VL. Timing of thienopyridine loading and outcomes in the TRITON trial: the FDA Prasugrel Action Package outlook. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12(2): 94-98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2010.01.008>.

457. Serebruany VL. Ticagrelor FDA approval issues revisited. *Cardiology* 2012; 122(3): 144-147. <https://dx.doi.org/10.1159/000339470>.
458. Serebruany VL. Peripheral vascular outcomes in the PLATO trial: update from the FDA ticagrelor complete response review. *Am J Ther* 2012; 19(2): 160-161. <https://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e318245ce6c>.
459. Serebruany VL, Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur Heart J* 2010; 31(7): 764-767. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp545>.
460. Serebruany VL, Atar D. Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials - Common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost* 2012; 108(3): 412-414. <https://dx.doi.org/10.1160/TH12-04-0251>.
461. Serebruany VL, Cherepanov V, Golukhova EZ et al. The Dual Antiplatelet Therapy Trial after the FDA Update: Noncardiovascular Deaths, Cancer and Optimal Treatment Duration. *Cardiology* 2015; 132(2): 74-80. <https://dx.doi.org/10.1159/000431356>.
462. Serebruany VL, Makarov LM. Future of oral antiplatelet therapy: four challenged hypotheses. *Thromb Haemost* 2009; 101(6): 1041-1043.
463. Serebruany VL, Tomek A, Pya Y et al. Inferiority of ticagrelor in the PHILO trial: play of chance in East Asians or nightmare confirmation of PLATO-USA? *Int J Cardiol* 2016; 215: 372-376. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.125>.
464. Servin FS. Is it time to re-evaluate the routines about stopping/keeping platelet inhibitors in conjunction to ambulatory surgery? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(6): 691-696. <https://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283402aa7>.
465. Sethi SS, Farkouh ME, Akl EG. Diabetes mellitus and acute coronary syndrome: Lessons from randomized clinical trials. *Curr Diab Rep* 2012; 12(3): 294-304. <https://dx.doi.org/10.1007/s11892-012-0272-9>.
466. Shalito I, Kopyleva O, Serebruany V. Novel antiplatelet agents in development: Prasugrel, ticagrelor, and cangrelor and beyond. *Am J Ther* 2009; 16(5): 451-458. <https://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e318187de4f>.
467. Sharma RK, Reddy HK, Sharma RK et al. The interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors (PPI): Is there any clinical relevance? *Clin Pharmacol* 2010; 2(1): 155-162. <https://dx.doi.org/10.2147/CPAA.S9807>.
468. Sharma SK. Oral antiplatelet therapy in PCI patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(Suppl 1): S7-S14. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.22367>.
469. Sibbing D, Orban M, Massberg S. Potent P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndrome: Agents, indications, issues to consider in clinical practice. *Hamostaseologie* 2013; 33(1): 9-15. <https://dx.doi.org/10.5482/HAMO-12-12-0022>.

470. Silber S. [Off-label use of clopidogrel after coronary stent implantation in Germany: optional or mandatory?]. *Herz* 2003; 28(1): 65-71.
471. Siller-Matula J, Huber K, Schror K et al. Thienopyridines in cardiovascular disease: Focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97(3): 385-393.
<https://dx.doi.org/10.1160/TH06-08-0420>.
472. Siller-Matula JM, Jilma B. Ticagrelor: From discovery to Phase III clinical trial. *Future Cardiol* 2010; 6(6): 753-764. <https://dx.doi.org/10.2217/fca.10.89>.
473. Siller-Matula JM, Jilma B. Why have studies of tailored anti-platelet therapy failed so far? *Thromb Haemost* 2013; 110(4): 628-631. <https://dx.doi.org/10.1160/TH13-03-0250>.
474. Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases: REVIEW. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3): 502-517. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00555.x>.
475. Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K et al. How to improve the concept of individualised antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors - Is an algorithm the answer? *Thromb Haemost* 2015; 113(1): 37-52. <https://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0238>.
476. Silvain J, Cayla G, O'Connor SA et al. Antiplatelet options for secondary prevention in acute coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(11): 1403-1415.
<https://dx.doi.org/10.1586/erc.11.139>.
477. Silvain J, O'Connor SA, Collet J-P et al. An evidence-based review of current anti-platelet options for STEMI patients. *Int J Cardiol* 2013; 166(2): 294-303.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.160>.
478. Silvain J, O'Connor SA, Collet JP et al. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. *QJM* 2012; 105(10): 935-948. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs077>.
479. Simmons BB, Salzman BE. Aspirin + clopidogrel therapy: how does your care compare to the evidence? *J Fam Pract* 2008; 57(1): 26-32.
480. Singh S, Singh M, Pahwa H et al. Prasugrel: A novel antiplatelet therapy for acute coronary syndromes. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov* 2009; 4(3): 192-202.
<https://dx.doi.org/10.2174/157489009789152258>.
481. Sinha N. Ticagrelor: Molecular discovery to clinical evidence ticagrelor: A novel antiplatelet agent. *Indian Heart J* 2012; 64(5): 497-502.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2012.09.002>.
482. Solet DJ, Zacharski LR, Plehn JF. The role of adenosine 5'-diphosphate receptor blockade in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* 2001; 111(1): 45-53.
<https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343%2801%2900761-6>.

483. Sorich MJ, Coory M, Pekarsky BAK. Indirect Estimation of the Comparative Treatment Effect in Pharmacogenomic Subgroups. *PLoS One* 2013; 8(8): e72256. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072256>.
484. Spinler SA. Safety and tolerability of antiplatelet therapies for the secondary prevention of atherothrombotic disease. *Pharmacotherapy* 2009; 29(7): 812-821. <https://dx.doi.org/10.1592/phco.29.7.812>.
485. Spinler SA, Rees C. Review of prasugrel for the secondary prevention of atherothrombosis. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(5): 383-395. <https://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2009.15.5.383>.
486. Stefanescu A, Wiviott SD. Considerations Regarding Antiplatelet Therapy in the Elderly. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5(1): 86-95. <https://dx.doi.org/10.1007/s12170-010-0134-4>.
487. Steiner JB, Ren J, Wu Z. Ticagrelor: Positive, negative and misunderstood properties as a new antiplatelet agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40(7): 398-403. <https://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12097>.
488. Steiner S, Moertl D, Chen L et al. Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standarddose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost* 2012; 108(2): 318-327. <https://dx.doi.org/10.1160/TH11-08-0586>.
489. Steinhubl SR. Antiplatelet agents in cardiology: The choice of therapy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(2 Suppl): S3. <https://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975%2800%2901608-8>.
490. Steinhubl SR, Badimon JJ, Bhatt DL et al. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med* 2007; 12(2): 113-122. <https://dx.doi.org/10.1177/1358863X07077462>.
491. Stephens JC, Askari AT. Acute coronary syndromes: Identifying the appropriate patient for prasugrel. *Postgrad Med* 2012; 124(2): 16-28. <https://dx.doi.org/10.3810/pgm.2012.03.2533>.
492. Storey RF. New P2Y12 inhibitors. *Heart* 2011; 97(15): 1262-1267. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.184242>.
493. Sudhir K, Hermiller JB, Ferguson JM et al. Risk factors for coronary drug-eluting stent thrombosis: influence of procedural, patient, lesion, and stent related factors and dual antiplatelet therapy. *Isrn Cardiology Print* 2013; 2013: 748736. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/748736>.
494. Summaria F, Giannico MB, Talarico GP et al. Percutaneous coronary interventions and antiplatelet therapy in renal transplant recipients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10(2): 86-97. <https://dx.doi.org/10.1177/1753944715622120>.

495. Sun Q, Chang S, Lu S et al. The Efficacy and Safety of 3 Types of Interventions for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: A Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2017; 39(7): 1291. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.008>.
496. Sutsch G, Amann FW, Maggiorini M et al. [Medicamentous management of acute coronary syndrome without ST segment elevation]. *Ther Umsch* 2002; 59(2): 82-86. <https://dx.doi.org/10.1024/0040-5930.59.2.82>.
497. Sweeny JM, Fuster V, Gorog DA. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: Mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6(4): 273-282. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2009.10>.
498. Swiger KJ, Yousuf O, Bliden KP et al. Cigarette smoking and clopidogrel interaction. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(5): 361. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-013-0361-7>.
499. Syed FA, Bett JHN, Walters DL. Anti-platelet therapy for acute coronary syndrome: A review of currently available agents and what the future holds. *Cardiovascular and Hematological Disorders - Drug Targets* 2011; 11(2): 79-86. <https://dx.doi.org/10.2174/187152911798347007>.
500. Tafreshi MJ, Haber SL, Riley AB. Prasugrel: A novel antiplatelet agent. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(11): 1019-1028. <https://dx.doi.org/10.2146/ajhp070496>.
501. Tan JWC, Guo KWQ. Management of antiplatelet therapy during acute percutaneous coronary intervention: New strategies and therapeutics. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2010; 39(3): 221-229.
502. Tang J, Li M-P, Zhou H-H et al. Platelet inhibition agents: Current and future P2Y12 receptor antagonists. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13(5): 566-577. <https://dx.doi.org/10.2174/1570161112666141127162209>.
503. Tang X-F, Fan J-Y, Meng J et al. Impact of new oral or intravenous P2Y12 inhibitors and clopidogrel on major ischemic and bleeding events in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2014; 233(2): 568-578. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.017>.
504. Tanigawa T, Watanabe T, Nadatani Y et al. Gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Digestion* 2011; 83(3): 153-160. <https://dx.doi.org/10.1159/000321813>.
505. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Prasugrel. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15(12): 1627-1633. <https://dx.doi.org/10.1517/13543784.15.12.1627>.
506. Tantry US, Gurbel PA. The rationale for and comparisons of different antiplatelet treatments in acute coronary syndrome. *J Intervent Cardiol* 2008; 21(Suppl 1): S10-S17. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2008.00408.x>.

507. Taylor NR, Emmons KL. Contemporary issues in clopidogrel therapy: New evidence shaping clinical practice. *Pharmacotherapy* 2007; 27(4): 553-563.
<https://dx.doi.org/10.1592/phco.27.4.553>.
508. Tchong JE, Guerra DR. Prasugrel: Clinical development and therapeutic application. *Adv Ther* 2009; 26(11): 999-1011. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-009-0081-y>.
509. Teal PA. Recent clinical trial results with antiplatelet therapy: Implications in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 3): 6-10. <https://dx.doi.org/10.1159/000075298>.
510. Testa L, Zoccai GB, Porto I et al. Adjusted Indirect Meta-Analysis of Aspirin Plus Warfarin at International Normalized Ratios 2 to 3 Versus Aspirin Plus Clopidogrel After Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99(12): 1637-1642.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.052>.
511. Thiele H. Cardiogenic shock: Current evidence. *Herz* 2017; 42(8): 795-806.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00059-017-4619-5>.
512. Thomas D, Giugliano RP. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: integration of prasugrel into clinical practice. *Crit Pathw Cardiol* 2009; 8(1): 12-19.
<https://dx.doi.org/10.1097/HPC.0b013e318196bb46>.
513. Thomas MR, Storey RF. Impact of aspirin dosing on the effects of P2Y12 inhibition in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7(1): 19-28.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9524-6>.
514. Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: A review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20(1): 119-133.
<https://dx.doi.org/10.1517/13543784.2010.538381>.
515. Topol EJ, Brener SJ. Adjunctive therapy for percutaneous revascularization in acute myocardial infarction. *Curr Pharm Des* 2004; 10(4): 399-405.
<https://dx.doi.org/10.2174/1381612043453333>.
516. Toth PP, Armani A. Thienopyridine therapy and risk for cardiovascular events in secondary prevention. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11(5): 364-370.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11883-009-0055-1>.
517. Tran H, Mehta SR, Eikelboom JW. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(4): 379-387. <https://dx.doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.4.379>.
518. Tsakiris DA. [New antiaggregants and their importance for the practitioner]. *Ther Umsch* 2003; 60(1): 24-26. <https://dx.doi.org/10.1024/0040-5930.60.1.24>.

519. Turpie AGG. State of the art - A journey through the world of antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(Suppl 3): 3-11. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2002-34080>.
520. Unger EF. Weighing benefits and risks--the FDA's review of prasugrel. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 942-945. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp0907122>.
521. Valles J, Moscardo A, Santos MT et al. Pharmacological inhibition of platelet reactivity. clinical and pharmacodynamic effects. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11(4): 431-447. <https://dx.doi.org/10.2174/1570161111311040007>.
522. Van De Graaff E, Steinhubl SR. Antiplatelet medications and their indications in preventing and treating coronary thrombosis. *Ann Med* 2000; 32(8): 561-571.
523. Van Gijn J, Algra A. Is clopidogrel superior to aspirin in secondary prevention of vascular disease? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1(3): 143-145. <https://dx.doi.org/10.1186/CVM-1-3-143>.
524. Varenhorst C, James S. Which antiplatelet agent for whom? Which patient populations benefit most from novel antiplatelet agents (Ticagrelor, Prasugrel)? *Curr Cardiol Rep* 2012; 14(4): 486-492. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-012-0273-y>.
525. Verdoia M, De Luca G, Savonitto S et al. Ticagrelor as compared to conventional antiplatelet agents in coronary artery disease: A comprehensive meta-analysis of 15 randomized trials. *Vascul Pharmacol* 2021; 137: 106828. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106828>.
526. Verdoia M, Schaffer A, Surian P et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized trials. *QJM* 2011; 104(7): 561-569. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr069>.
527. Verheugt FWA. Long-term anticoagulation in patients with coronary disease, and future developments. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23(4): 315-319. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283021aef>.
528. Veverka A, Hammer JM. Prasugrel: A new thienopyridine inhibitor. *J Pharm Pract* 2009; 22(2): 158-165. <https://dx.doi.org/10.1177/0897190008326106>.
529. Vinik A, Flemmer M. Diabetes and macrovascular disease. *J Diabetes Complications* 2002; 16(3): 235-245. <https://dx.doi.org/10.1016/S1056-8727%2801%2900212-4>.
530. Vogel B, Baber U. Antiplatelet treatments: Recent evidence from randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32(4): 356-362. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0000000000000416>.

531. Volney C, Collins A, Adams S. Ticagrelor versus clopidogrel in the management of acute myocardial infarction. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2019; 9(4): 314-318. <https://dx.doi.org/10.1080/20009666.2019.1644915>.
532. Volturo GA, Aghababian RV. Facilitating optimal care of acute coronary, cerebrovascular and peripheral vascular syndromes in the emergency department: The role of oral antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17(1): 29-34. <https://dx.doi.org/10.1023/B:THRO.0000036026.86674.c8>.
533. Wang D, Yang X-H, Zhang J-D et al. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 217. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-018-0948-4>.
534. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: An emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27(6): 647-654. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi684>.
535. Wasielewski S. Percutaneous coronary intervention: In low to moderate risk clopidogrel is sufficient. *Dtsch Apoth Ztg* 2004; 144(15): 48-50.
536. White CM, Baker WL. Role of prasugrel, a novel P2Y12 receptor antagonist, in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(4): 213-229. <https://dx.doi.org/10.2165/1131209-000000000-00000>.
537. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011; 161(3): 450-461. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.043>.
538. Wildimsky P, Bove AA. Pre-PCI clopidogrel loading: 600 mg before every coronary angiography versus 600 mg in cath-lab only for PCI patients (PRAGUE-8). *ACC Cardiosource Review Journal* 2008; 17(2): 33-37.
539. Willerson JT, Zoldhelyi P. Future directions in thrombolysis. *Clin Cardiol* 1999; 22(8 Suppl): IV-53. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.4960221608>.
540. Wilson JM, Diez J, Ferguson JJ. Antithrombotic therapy and the transition to the catheterization laboratory in UA/NSTEMI. *Minerva Cardioangiol* 2007; 55(5): 529-556.
541. Windeler J. Design of the CURE study (Clopidogrel). *Tagliche Praxis* 2002; 43(3): 609-611.
542. Wiviott SD, Rich JD. New antiplatelet therapies for acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9(4): 303-311. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02938379>.
543. Worster A, Vadera R, Keim SM et al. Do Patients with Acute Myocardial Infarction Benefit from Treatment with Clopidogrel? *J Emerg Med* 2008; 34(4): 479-483. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.10.019>.

544. Wu B, Tobe RG, Liu Y et al. Health Economic Analysis of Antiplatelet Therapy for Acute Coronary Syndromes in the Context of Five Eastern Asian Countries. *Clin Drug Investig* 2018; 38(7): 621-630. <https://dx.doi.org/10.1007/s40261-018-0649-x>.
545. Wu B, Zhang L, Lin H et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East-Asian patients with acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2018; 7(3): 281-291. <https://dx.doi.org/10.2217/cer-2017-0074>.
546. Wurtz M, Grove EL. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: Definitions, mechanisms and clinical importance. *Curr Pharm Des* 2012; 18(33): 5344-5361. <https://dx.doi.org/10.2174/138161212803251925>.
547. Xanthopoulou I, Alexopoulos D. Oral antiplatelet treatment in STEMI: Current practice and future considerations. *Curr Pharm Des* 2016; 22(29): 4577-4582. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612822666160601111155>.
548. Xanthopoulou I, Moulias A, Alexopoulos D et al. Long-Term P2Y12-Receptor Antagonists in Post-Myocardial Infarction Patients: Facing a New Trilemma? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(11): 1223-1232. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.088>.
549. Xie H-G, Zou J-J, Hu Z-Y et al. Individual variability in the disposition of and response to clopidogrel: Pharmacogenomics and beyond. *Pharmacol Ther* 2011; 129(3): 267-289. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.10.001>.
550. Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: Evidence and perspectives. *Thromb Res* 2011; 128(4): 307-316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.04.010>.
551. Yousuf O, Bhatt DL. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8(10): 547-559. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.96>.
552. Yusuf S, Mehta SR. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4 Suppl 4): S79-S88. <https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097%2802%2902831-0>.
553. Zalewski J, Undas A. Antithrombotic management in patients with percutaneous coronary intervention requiring oral anticoagulation. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej* 2016; 12(4): 290-302. <https://dx.doi.org/10.5114/aic.2016.63626>.
554. Zeymer U. [Standard therapy of acute coronary syndrome becomes easier. Dual platelet inhibition with only 1 tablet]. *MMW Fortschr Med* 2010; 152(20): 50-51.
555. Zeymer U. Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: recent developments. *Cardiology & Therapy* 2013; 2(1): 47-56. <https://dx.doi.org/10.1007/s40119-013-0011-6>.

556. Zhang Y, Xue Z, Chen K et al. Loading doses of ticagrelor versus clopidogrel in preventing periprocedural myocardial infarction in Asian patients with acute coronary syndrome. *Perfusion* 2021; 36(2): 122-129. <https://dx.doi.org/10.1177/0267659120927857>.

557. Zhang Z, Kolm P, Mosse F et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in STEMI patients. *Int J Cardiol* 2009; 135(3): 353-360. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.04.011>.

558. Zhao S, Hong X, Cai H et al. Antithrombotic Management for Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8: 660986. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.660986>.

559. Zimarino M, De Caterina R. Long-term treatment strategies for atherothrombotic disease: Do platelets define the course? *European Heart Journal, Supplement* 2008; 10(I): I8-I13. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sun041>.

560. Zimarino M, Renda G, De Caterina R. Optimal duration of antiplatelet therapy in recipients of coronary drug-eluting stents. *Drugs* 2005; 65(6): 725-732. <https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200565060-00001>.

Nicht E6

1. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Inflammatory Factors, Vascular Endothelium Functions and Short-Term Prognosis in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention: a Pilot Study. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(1): 385-396. <https://dx.doi.org/10.1159/000491768>.

2. Akbulut M, Kutlu M, Ozbay Y et al. Efficacy of clopidogrel on reperfusion and high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2009; 932515. <https://dx.doi.org/10.1155/2009/932515>.

3. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(6): 797-804. <https://dx.doi.org/10.1161/circinterventions.112.972323>.

4. Angiolillo DJ, Franchi F, Waksman R et al. Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Patients With Low-Risk ACS Undergoing Ad Hoc PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(6): 603-613. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.044>.

5. Bonello L, Frere C, Cointe S et al. Ticagrelor increases endothelial progenitor cell level compared to clopidogrel in acute coronary syndromes: A prospective randomized study. *Int J Cardiol* 2015; 187: 502-507. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.414>.

6. Bonello L, Laine M, Cluzel M et al. Comparison of Ticagrelor Versus Prasugrel to Prevent Periprocedural Myonecrosis in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2015; 116(3): 339-343. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.050>.
7. Bonello L, Laine M, Kipson N et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(9): 872-877. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.067>.
8. Chen Y, Jiang L, Smith M et al. Sex differences in hospital mortality following acute myocardial infarction in China: findings from a study of 45 852 patients in the COMMIT/CCS-2 study. *Heart Asia* 2011; 3(1): 104-110. <https://dx.doi.org/10.1136/heartasia-2011-010003>.
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497): 1607-1621. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67660-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67660-x).
10. Cubero Gomez JM, Acosta Martinez J, Mendias Benitez C et al. VERifyNow in Diabetes high-on-treatment platelet reactivity: a pharmacodynamic study on switching from clopidogrel to prasugrel. *Acta Cardiol* 2015; 70(6): 728-734. <https://dx.doi.org/10.2143/ac.70.6.3120187>.
11. Dehghani P, Lavoie A, Lavi S et al. Effects of ticagrelor versus clopidogrel on platelet function in fibrinolytic-treated STEMI patients undergoing early PCI. *Am Heart J* 2017; 192: 105-112. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.013>.
12. Franchi F, Rollini F, Rivas J et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With CYP2C19 Loss-of-Function Genotypes: Results of a Randomized Pharmacodynamic Study in a Feasibility Investigation of Rapid Genetic Testing. *JACC* 2020; 5(5): 419-428. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.009>.
13. Hromadka M, Cerna V, Pesta M et al. Prognostic Value of MicroRNAs in Patients after Myocardial Infarction: A Substudy of PRAGUE-18. *Dis Markers* 2019; 2019: 2925019. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/2925019>.
14. Hromadka M, Motovska Z, Hlinomaz O et al. MiR-126-3p and MiR-223-3p as Biomarkers for Prediction of Thrombotic Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction and Primary Angioplasty. *Journal of Personalized Medicine* 2021; 11(6). <https://dx.doi.org/10.3390/jpm11060508>.
15. Jing R, Lin W. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in Chinese ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(12): 23525-23529.
16. Kimmelstiel C, Stevenson R, Nguyen N et al. Enhanced potency of prasugrel on protease-activated receptors following bivalirudin treatment for PCI as compared to clopidogrel. *Thromb Res* 2019; 177: 59-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.017>.

17. Laine M, Frere C, Toesca R et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study. *Thromb Haemost* 2014; 111(2): 273-278. <https://dx.doi.org/10.1160/th13-05-0384>.
18. Laine M, Gaubert M, Frere C et al. Comparison of Platelet reactivity following prasugrel and ticagrelor loading dose in ST-segment elevation myocardial infarction patients: The COMPASSION study. *Platelets* 2015; 26(6): 570-572. <https://dx.doi.org/10.3109/09537104.2014.959914>.
19. Lee MS, Shlofmitz E, Haag E et al. Optimal Same-Day Platelet Inhibition in Patients Receiving Drug-Eluting Stents With or Without Previous Maintenance Thienopyridine Therapy: from the Evaluation of Platelet Inhibition in Patients Having A VerifyNow Assay (EPIPHANY) Trial. *Am J Cardiol* 2017; 119(7): 991-995. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.057>.
20. Li W, Guo S, Wang S et al. Comparison of Ticagrelor with Clopidogrel in Reducing Interleukin-17 and Myeloperoxidase Expression in Thrombus and Improving Postprocedural Coronary Flow in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21(1): 207-216. <https://dx.doi.org/10.18433/jpps29624>.
21. Li XY, Su GH, Wang GX et al. Switching from ticagrelor to clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing successful percutaneous coronary intervention in real-world China: Occurrences, reasons, and long-term clinical outcomes. *Clin Cardiol* 2018; 41(11): 1446-1454. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.23074>.
22. Li Z, Li Y, Zhang T et al. Comparison of the influence of ticagrelor and clopidogrel on inflammatory biomarkers and vascular endothelial function for patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 75. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1168-9>.
23. Liu LS, Collins R, Chen ZM et al. Rationale, design and organization of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7(6): 435-441.
24. Liu Y, Ding LY, Li XZ. Therapy with ticagrelor for ST-elevated acute coronary syndrome accompanied by diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(3 Suppl): 312-318. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201908_18662.
25. Machal J, Hlinomaz O, Kostolanska K et al. CYP2C19 and CYP3A4 activity and ADP-induced platelet reactivity in prasugrel- or ticagrelor-treated STEMI patients: monocentric study in PRAGUE-18 trial participants. *Xenobiotica* 2020; 50(8): 929-938. <https://dx.doi.org/10.1080/00498254.2020.1731625>.

26. Modi NV, Anand IS. Comparative study of efficacy and safety of clopidogrel versus prasugrel in patient with acute coronary syndrome. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2012; 4(4): 37-42.
27. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(4): 371-381. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008>.
28. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* 2016; 134(21): 1603-1612. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.024823>.
29. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012; 379(9827): 1705-1711. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60161-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60161-5).
30. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J* 2020; 41(33): 3144-3152. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz917>.
31. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K et al. Effects of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor on endothelial function, inflammatory and oxidative stress parameters and platelet function in patients undergoing coronary artery stenting for an acute coronary syndrome. A randomised, prospective, controlled study. *BMJ Open* 2014; 4(5): e005268. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005268>.
32. Shang LL, Guo DD, Zhao HY et al. Comparison of pharmacodynamic effects of ticagrelor vs prasugrel in type 2 diabetes mellitus patients with coronary heart disease. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43(3): 342-347. <https://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12651>.
33. Simek S, Motovska Z, Hlinomaz O et al. The effect of diabetes on prognosis following myocardial infarction treated with primary angioplasty and potent antiplatelet therapy. *J Clin Med* 2020; 9(8): 1-11. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9082555>.
34. Steinhubl SR, Berglund U, Berger P et al. Adding pre-procedural clopidogrel to aspirin may reduce cardiovascular events in people scheduled for percutaneous coronary intervention. *Evid Based Cardiovasc Med* 2003; 7(2): 87-88. <https://dx.doi.org/10.1016/S1361-2611%2803%2900034-4>.
35. Sui Z, Qu P. Effect of ticagrelor and clopidogrel on platelet aggregation function after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(2): 439-445.

36. Sweeny JM, Angiolillo DJ, Franchi F et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Pharmacodynamic Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Ad Hoc Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(4). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.005650>.
37. Tam CC, Kwok J, Wong A et al. Genotyping-guided approach versus the conventional approach in selection of oral P2Y12 receptor blockers in Chinese patients suffering from acute coronary syndrome. *J Int Med Res* 2017; 45(1): 134-146. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060516677190>.
38. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Pietri P et al. Effect of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Aortic Stiffness in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(12): e012521. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.119.012521>.
39. Wang H, Qi J, Li Y et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(1): 88-96. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13436>.
40. Winter JL, Lindefjeld DS, Veas N et al. Angiographic and electrocardiographic parameters of myocardial reperfusion in angioplasty of patients with ST elevation acute myocardial infarction loaded with ticagrelor or clopidogrel (MICAMI-TICLO trial). *Cardiovasc Revasc Med* 2014; 15(5): 284-288. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2014.07.001>.
41. Yang A, Pon Q, Lavoie A et al. Long-term pharmacodynamic effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in fibrinolytic-treated STEMI patients undergoing early PCI. *J Thromb Haemost* 2018; 45(2): 225-233. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-017-1581-2>.
42. Yang Y, Li L. Effects of aspirin and clopidogrel on the clinical efficacy, adverse reactions and prognosis for elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2020; 13(6): 4488-4494.
43. Yokoi H, Kimura T, Isshiki T et al. Pharmacodynamic assessment of a novel P2Y12 receptor antagonist in Japanese patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2012; 129(5): 623-628. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.023>.
44. Yun KH, Rhee SJ, Ko JS. Comparison of the Infarct Size between the Loading of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Sunhwangi* 2017; 47(5): 705-713. <https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2017.0044>.
45. Zhou X, Liu X, Liu H et al. CD36+/CD61+ Microparticles Correlate with the Risk of Percutaneous Cardiac Interventions in Coronary Artery Disease Patients and the Effects of Ticagrelor. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022; 36(3): 455-465. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-021-07184-0>.

Nicht E7

1. De Abreu M, Tajer CD. Dual antiplatelet therapy under scrutiny: Real benefit and risk subgroups. *Rev Argent Cardiol* 2013; 81(5): 427-434.

<https://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.2149>.

2. Lucioni C, Mazzi S, Gozzo M et al. Economic evaluation of ticagrelor vs clopidogrel in ACS patients. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2011; 13(2): 53-64.

<https://dx.doi.org/10.1007/bf03320684>.

Nicht E8

1. [Acute coronary syndrome. The second platelet inhibitor is self-paid]. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(24): 52.

2. [Dual platelet inhibition with clopidogrel and ASS. Who profits from the combination?]. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(27-28): 64.

3. Acute coronary syndromes: clearing up controversies in clopidogrel use. *Cardiovasc J S Afr* 2006; 17(4): 213-214.

4. Benefit of clopidogrel in recent myocardial infarction trials. *Cardiovasc J S Afr* 2005; 16(3): 182-183.

5. Prescribing antiplatelet drugs in primary care. *MeReC Bulletin* 2005; 15(6): 21-24.

6. Where there is life...there is hope...and possibly a cure. *MeReC Extra* 2002; (5).

7. Alexander W, Wallentin L. Clopidogrel (Plavix) in acute coronary syndromes (A PLATO genetic substudy). *P T* 2010; 35(10): 582.

8. AstraZeneca. A comparison of ticagrelor (AZD6140) and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome [online]. 2012 [Zugriff: 02.06.2022]. URL:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391872>.

9. Bonaca MP, Giugliano RP. Oral antiplatelet agents: New insights in managing patients with acute coronary syndromes. *Hot Topics in Cardiology* 2010; (20): 7-16.

<https://dx.doi.org/10.4147/htc-102000>.

10. Gue YX, Kanji R, Wellsted DM et al. Rationale and design of "Can Very Low Dose Rivaroxaban (VLDR) in addition to dual antiplatelet therapy improve thrombotic status in acute coronary syndrome (VaLiDate-R)" study : A randomised trial modulating endogenous fibrinolysis in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 49(2): 192-198. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-019-02014-5>.

11. Kim EK, Park TK, Yang JH et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel on Myocardial Infarct Size in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(16 Supplement): 2098-2099. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.034>.

12. Laine M, Lemesle G, Burtey S et al. TicagRelor Or Clopidogrel in severe or terminal chronic kidney patients Undergoing PERcutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: The TROUPER trial. *Am Heart J* 2020; 225: 19-26.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.013>.
13. Park SD, Baek YS, Woo SI et al. Comparing the effect of clopidogrel versus ticagrelor on coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndrome patients (TIME trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 151.
<https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-151>.
14. Radhakrishnan V, Iype M, Sivaprasad K et al. Aspirin versus Clopidogrel plus Aspirin in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Treated with Thrombolytic-Therapy. *Indian Heart J* 2005; 57(5): Abstract no:40.
15. Second Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Rationale, design and organization of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7(6): 435-441.
16. Varma S, Singh H, Sharma V et al. A study of clopidogrel in thrombolized patients of myocardial infarction - safety issues and early outcome. *Indian Heart J* 2004; 56(5): Abstract no:51.

A6 Datenanfragen: Detaillierte Beschreibungen der Inhalte der jeweiligen Anfragen

Im Folgenden werden die Herstelleranfragen bzw. der Autorenanfrage zu den Teilpopulationen STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI dargestellt. Für die Studien ISAR-REACT 5, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE erfolgten die Anfragen am 03.05.2022, wobei zu den Studien TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) eine Korrektur der Anfragen notwendig war. Die entsprechend korrigierte Anfrage wurde am 06.05.2022 an den Hersteller gesendet. Im vorliegenden Bericht wird die korrigierte Anfrage vom 06.05.2022 für beide Studien dargestellt. Die Anfrage für die Studie PHILO erfolgte ebenfalls am 06.05.2022.

Um eine möglichst hohe Ähnlichkeit der Endpunktoptimalisierungen zwischen den Studien zu erreichen, wurden in den Anfragen teilweise Anpassungen gegenüber den in den jeweiligen Studien geplanten Operationalisierungen vorgenommen. Diese Anpassungen sind in den nachfolgenden Darstellungen fett formatiert.

A6.1 Herstelleranfragen

A6.1.1 Studie PHILO (AstraZeneca)

Anhang – Auftrag A21-41, Spezifikationen zur Datenanfrage zu Teilpopulationen

Studie: PHILO

Definition der Teilpopulationen

Die Bewertung wird im Anwendungsgebiet von Prasugrel durchgeführt. Die erforderlichen Teilpopulationen umfassen folgende Patientinnen und Patienten:

- 1) Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)
- 2) Patientinnen und Patienten mit ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)

Spezifikationen

- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese
- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit >150 mg Aspirin als Erhaltungsdosis

¹ > 24 Stunden zwischen Diagnose und PCI

Spezifikationen zu den notwendigen Analysen für die Teilpopulationen

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den von uns benötigten Analysen zu einzelnen Endpunkten. Bitte übermitteln Sie für diese Endpunkte die Analysen wie angegeben unter Berücksichtigung der unten aufgeführten allgemeinen Aspekte.

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|----------------------------|---|--|
| Gesamt-mortalität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod jeglicher Ursache | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| MACE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kardiovaskuläre Mortalität ▫ nicht tödlicher Schlaganfall ▫ nicht tödlicher Myokardinfarkt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Kardiovaskuläre Mortalität | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie:</p> <p><i>Death from vascular causes includes deaths from vascular causes, cerebrovascular deaths, deaths from any other vascular abnormality or deaths for which there was no clearly documented nonvascular cause. Some specific examples are given below:</i></p> <p><i>Vascular death: sudden death, MI, unstable angina, other CAD, stroke, arterial embolism, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, aortic dissection, heart failure, cardiac arrhythmia or death from bleeding (not related to trauma).</i></p> <p><i>Deaths with unknown/uncertain cause will be categorised as vascular death and included in the composite endpoint. Any death with unknown/uncertain cause within 30 days of a stroke, MI or procedure/surgery will be considered a death due to the stroke, MI or procedure/surgery respectively.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|--|--|
| Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | Angepasste Operationalisierung aus der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Definition of myocardial infarction</i> ▪ <i>Recurrent MI within 18 hours of onset of a previous MI</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads and recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest.</i> ▪ <i>Recurrent MI after 18 hours of onset of a previous MI but before myocardial necrosis biomarkers have returned to normal</i> ▪ <i>Myocardial necrosis biomarker re-elevation (troponin or CK-MB) defined as an increase of at least 50% over a previous value that was decreasing and at least one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or</i> ▫ <i>One of the following ECG changes</i> <ul style="list-style-type: none"> (i) <i>New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads</i> (ii) <i>Development of new pathological Q waves on the ECG</i> (iii) <i>New LBBB.</i> ▫ or hemodynamic decompensation ▪ <i>MI in patients without an index MI, or patients with recurrent MI after myocardial necrosis biomarkers have returned to normal (excluding MI in patients undergoing PCI or CABG in the previous 24 hours)</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Elevation of myocardial necrosis biomarkers typical of acute MI with at least 1 of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest</i> ▫ <i>Development of new pathological Q waves on the ECG</i> ▫ <i>ECG changes indicative of ischaemia</i> ▫ <i>Pathological findings of an acute MI</i> ▫ hemodynamic decompensation ▪ <i>MI within 24 hours after PCI:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>CK-MB ≥ 3x local or central laboratory upper normal limit, and, if the pre-PCI CK-MB was $>ULN$, both an increase by at least 50% over the previous value and documentation that CK-MB was decreasing prior to the suspected recurrent MI (no symptoms are required) or and at least one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Development of new pathological Q waves on the ECG (no symptoms are required) or</i> ▫ New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads or ▫ recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or ▫ hemodynamic decompensation | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko ▪ Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein spezifisches Kriterium erfüllen, z. B. ischämischer Brustschmerz, ST-Streckenhebung |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>MI within 24 hours after CABG:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>CK-MB $\geq 5x$ local or central laboratory upper normal limit, and, if the pre-CABG CK-MB was $>ULN$, both an increase by at least 50% over the previous value and documentation that CK-MB was decreasing prior to the suspected recurrent MI and at least one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>development of new pathological Q waves on the ECG (no symptoms are required) or</i> - New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads or - recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or - hemodynamic decompensation <i>or</i> ▫ <i>CK-MB $\geq 10x$ local or central laboratory upper normal limit and, if the pre-CABG CK-MB was $>ULN$, both an increase by at least 50% over the previous value and documentation that CK-MB was decreasing prior to the suspected recurrent MI (with or without Q waves) (no symptoms are required), and at least one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> - New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads or - recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or - hemodynamic decompensation ▪ <i>For patients who die of suspected MI and for whom no myocardial necrosis biomarkers were obtained:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>The presence of new ST-segment elevation and new cardiac ischaemic symptoms</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>or</i> ▫ <i>Pathological evidence of an acute MI.</i> ▪ <i>Silent MI:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Development of new or presumed new pathological Q waves, in the absence of cardiac ischaemic symptoms.</i> | |
| Schlaganfall <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <u>Operationalisierung aus der Studie:</u> <i>A stroke is defined as a neurological deficit caused by an ischaemic or haemorrhagic central nervous system event with residual symptoms at least 24 hours after onset or leading to death.</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|---|--|
| Blutungen | Anpassung der in der Studie erhobenen Blutungen gemäß folgender Definition: <i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Definition for Bleeding</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 3 – 5 bleeding</i> ▪ Type 3 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 3a: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed). Any transfusion with overt bleeding</i> ▫ Type 3b: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop ≥ 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed); Cardiac tamponade; Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental, nasal, skin or haemorrhoid); Bleeding requiring intravenous vasoactive agents</i> ▫ Type 3c: <i>Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation, does include intraspinal); Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture; Intraocular bleed compromising vision</i> ▪ Type 4: CABG-related bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Perioperative intracranial bleeding within 48 h</i> ▫ <i>Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding</i> ▫ <i>Transfusion of ≥5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period</i> ▫ <i>Chest tube output ≥2L within a 24-h period</i> ▪ Type 5: Fatal bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 5a: <i>Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious</i> ▫ Type 5b: <i>Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante nicht schwere Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 2 bleeding</i> ▪ Type 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Any overt, actionable sign of haemorrhage (e.g. more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional,</i> ▫ <i>leading to hospitalization or increased level of care, or</i> ▫ <i>prompting evaluation</i> | |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|--|---|
| ▪ klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen | ▪ <i>BARC 2 - 5 bleeding</i> | |
| Gesamtrate SUEs | ▪ gemäß ICH-Definition ▪ <i>without the following events: stroke or myocardial infarction</i> | ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis [n (%)] je Studienarm |
| Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs | ▪ gemäß ICH-Definition | ▪ relatives Risiko [95% KI] ▪ p-Wert |
| <p>a. falls die angegebene Operationalisierung nicht verfügbar ist, ausreichend ähnliche Operationalisierung mit einer genauen Beschreibung zur verwendeten Operationalisierung</p> <p>BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CT: Computertomografie; ECG: Elektrokardiogramm; ICH: <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>; KI: Konfidenzintervall; LBBB: Linksschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomografie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; UE: unerwünschtes Ereignis; URL: <i>upper reference limit</i></p> | | |

Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die Auswertungen des von Ihnen verwendeten Statistikprogramms (z. B. SAS) für die beiden Teilpopulationen der Studie separat. Alternativ können Sie für die Übermittlung der angeforderten Ergebnisse auch die Tabellentemplates im Anhang A verwenden
- Bitte übermitteln Sie Auswertungen zu Teilpopulationen nur soweit diese mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Ist dies nicht der Fall, übermitteln Sie bitte lediglich Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation.
- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik analog zur Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.
- Bitte machen Sie für jeden Endpunkt zusätzlich Angaben zum Ersetzungsverfahren sowie zum Anteil ersetzter Werte.
- Angaben zu Therapieabbrüchern sowie deren Gründe
- Angaben zu Studienabbrüchern sowie deren Gründe

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- Bitte übermitteln Sie für jede der Teilpopulationen zusätzlich Angaben zum Studienverlauf mit folgenden Informationen:
 - Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm und je Endpunkt
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Beobachtung je Endpunkt
 - Behandlungsdauer in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm
 - endpunktspezifische Beobachtungsdauern in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm

Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Bitte übermitteln Sie für die o.g. Teilpopulationen zusätzlich Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn und zur Vorbehandlung zu Studienbeginn. Eine Übersicht der benötigten Angaben entnehmen Sie bitte der Tabelle in Anhang A.

Subgruppenanalysen

Bitte übermitteln Sie für die in Tabelle 1 angegebenen Endpunkte analoge Auswertungen zu folgenden Subgruppen:

- Alter (≥ 75 J vs. < 75 J)
- Geschlecht (m vs. w)

Anhang A

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel |
|---|------------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Studie PHILO | | |
| N | | |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | | |
| ≥ 75, n (%) | | |
| Geschlecht [w / m], n % | | |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | | |
| Ethnie, n (%) | | |
| weiß | | |
| nicht weiß | | |
| Region, n (%) | | |
| Kategorie 1 | | |
| Kategorie 2 | | |
| Kategorie 3 | | |
| NSTE-ACS, n(%) <i>[nur für die Teilpopulation NSTE-ACS anzugeben]</i> | | |
| NSTEMI | | |
| UA | | |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | | |
| Raucherstatus | | |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | | |
| medizinische Vorgeschichte, n (%) | | |
| PCI | | |
| CABG | | |
| Stentimplantation | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| Gefäßkrankungen in der Anamnese, n (%) | | |
| periphere Arterienerkrankung | | |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | | |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | | |
| chronisch stabile oder instabile Angina | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel |
|--|------------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Myokardinfarkt | | |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| primäre PCI, n (%) | | |
| verzögerte PCI ^a , n (%) | | |
| CABG, n (%) | | |
| Fibrinolyse mit anschließender PCI, n (%) | | |
| Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis der Studienmedikation im Bezug zur Index-PCI, n (%) | | |
| vor PCI | | |
| während PCI | | |
| nach PCI | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur Randomisierung | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur 1. Dosis | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Ankunft im Krankenhaus bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel |
|---|------------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung, n (%) | | |
| Vorbehandlung mit Clopidogrel | | |
| Begleitbehandlung mit Clopidogrel | | |
| <i>Weitere verfügbare Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung</i> | | |
| ... | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Therapieabbruch, n (%) | | |
| a. > 24 h zwischen Diagnose und PCI | | |
| BMS: Bare Metal Stent; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; DES: Drug Eluting Stent; LD: letale Dosis; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; NSTE-ACS: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung; UA: instabile Angina Pectoris; w: weiblich | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunkte | Ticagrelor | | Clopidogrel | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|--|------------|---|-------------|---|----------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie PHILO | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | | |
| MACE ^a | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | | | | | | | |
| nicht tödlicher Schlaganfall | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| Myokardinfarkt ^b | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Schlaganfall ^c | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Blutungen | | | | | | | |
| schwere Blutungen (BARC 3-5) | | | | | | | |
| klinisch relevante nicht schwere Blutungen (BARC 2) | | | | | | | |
| klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen (BARC 2-5) | | | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Endpunkte | Ticagrelor | | Clopidogrel | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|---|------------|---|-------------|---|----------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt b. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher MI; Patientinnen und Patienten, die mehrere Myokardinfarkte hatten werden nur einmal gezählt c. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall; Patientinnen und Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten werden nur einmal gezählt BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>major adverse cardiac events</i> ; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten | | | | | | | |

Tabelle 4: Ergebnisse (unerwünschte Ereignisse, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie Endpunkte | Ticagrelor | | | Clopidogrel | | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|---|---|---|-----|---|---|-----|----------------------------|-----------|--------|
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | | | |
| | N | n | (%) | N | n | (%) | RR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie PHILO | | | | | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | | | | |
| Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) | | | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | | | | |

A6.1.2 Studie PLATO (AstraZeneca)

Auftrag A21-41, Spezifikationen zur Datenanfrage zu Teilpopulationen

Studie: PLATO

Definition der Teilpopulationen

Die Bewertung wird im Anwendungsgebiet von Prasugrel durchgeführt. Die erforderlichen Teilpopulationen umfassen folgende Patientinnen und Patienten:

- 1) Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)
- 2) Patientinnen und Patienten mit ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)

Spezifikationen

- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese
- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit >150 mg Aspirin als Erhaltungsdosis
- jeweils nur Auswertung von Patientinnen und Patienten mit zu Studienbeginn (bei Randomisierung) geplant invasiver Strategie (unabhängig davon, ob im Studienverlauf wirklich eine invasive Therapie erfolgt ist oder nicht)

Spezifikationen zu den notwendigen Analysen für die Teilpopulationen

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den von uns benötigten Analysen zu einzelnen Endpunkten. Bitte übermitteln Sie für diese Endpunkte die Analysen wie angegeben unter Berücksichtigung der unten aufgeführten allgemeinen Aspekte.

¹ > 24 Stunden zwischen Diagnose und PCI

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|----------------------------|--|--|
| Gesamt-mortalität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod jeglicher Ursache | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| MACE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kardiovaskuläre Mortalität ▫ nicht tödlicher Schlaganfall ▫ nicht tödlicher Myokardinfarkt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Kardiovaskuläre Mortalität | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie:</p> <p><i>Death from vascular causes includes cardiovascular deaths, cerebrovascular deaths, deaths from any other vascular abnormality or deaths for which there was no clearly documented nonvascular cause.</i></p> <p><i>Some specific examples are given below:</i></p> <p><i>Vascular death: sudden death, MI, UA, other CAD, stroke, arterial embolism, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, aortic dissection, heart failure, cardiac arrhythmia or death from bleeding (not related to trauma).</i></p> <p><i>Deaths with unknown/uncertain cause will be categorised as vascular death and included in the primary composite endpoint. Any death with unknown/uncertain cause within 30 days of a stroke, MI or procedure/ surgery will be considered a death due to the stroke, MI or procedure/surgery respectively.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Myokardinfarkt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie:</p> <p>MI Definition:</p> <p>(a) <i>Recurrent MI within 18 hours of onset of a previous MI</i> <i>New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads and recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest.</i></p> <p>(b) <i>Recurrent MI after 18 hours of onset of a previous MI but before myocardial necrosis biomarkers have returned to normal Myocardial necrosis biomarker re-elevation (troponin or CK-MB) defined as an increase of at least 50% over a previous value that was decreasing and at least one of the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or</i> ▪ <i>One of the following ECG changes</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads</i> ▫ <i>Development of new pathological Q waves on the ECG</i> ▫ <i>New LBBB</i> ▪ or hemodynamic decompensation <p>(c) <i>MI in patients without an index MI, or patients with recurrent MI after myocardial necrosis biomarkers have returned to normal (excluding MI in patients undergoing PCI or CABG in the previous 24 hours).</i> <i>Elevation of myocardial necrosis biomarkers typical of acute MI with at least 1 of the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest</i> ▪ <i>Development of new pathological Q waves on the ECG</i> ▪ <i>ECG changes indicative of ischaemia</i> ▪ <i>Pathological findings of an acute MI</i> ▪ hemodynamic decompensation <p>(d) <i>MI within 24 hours after PCI:</i> <i>CK-MB ≥ 3x local or central laboratory upper normal limit and, if the pre-PCI CKMB was $>ULN$, both an increase by at least 50% over the previous value and documentation that CK-MB was decreasing prior to the suspected recurrent MI (no symptoms are required) or and at least one of the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Development of new pathological Q waves on the ECG (no symptoms are required) or</i> ▪ New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads or ▪ recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or ▪ hemodynamic decompensation <p>(e) <i>MI within 24 hours after CABG:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>CK-MB ≥ 5x local or central laboratory upper normal limit, and, if the pre-CABG CK-MB was $>ULN$, both an increase by at least 50% over the previous value and documentation that CK-MB was decreasing prior to the suspected recurrent MI and at least one of the following:</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko ▪ Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein spezifisches Kriterium erfüllen, z. B. ischämischer Brustschmerz, ST-Streckenhebung |
|--|---|--|

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▫ development of new pathological Q waves on the ECG (no symptoms are required) or ▫ New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads or ▫ recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or ▫ hemodynamic decompensation <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CK-MB ≥ 10x local or central laboratory upper normal limit and, if the pre-CABG CK-MB was $>ULN$, both an increase by at least 50% over the previous value and documentation that CK-MB was decreasing prior to the suspected recurrent MI (with or without Q waves) (no symptoms are required), and at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> ▫ New ST elevation of ≥ 1 mm (0.1 mV) in at least 2 contiguous leads or ▫ recurrent cardiac ischaemic symptoms ≥ 20 minutes at rest or ▫ hemodynamic decompensation <p>(f) For patients who <u>die</u> of suspected MI and for whom no myocardial necrosis biomarkers were obtained:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The presence of new ST-segment elevation and new cardiac ischaemic symptoms <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pathological evidence of an acute MI <p>(g) Silent MI: Development of new or presumed new pathological Q waves, in the absence of cardiac ischaemic symptoms.</p> | |
| Schlaganfall <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <u>Operationalisierung aus der Studie:</u> <i>Stroke was defined as focal loss of neurologic function caused by an ischemic or hemorrhagic event, with residual symptoms lasting at least 24 hours or leading to death.</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante nicht schwere Blutungen | <p>Anpassung der in der Studie erhobenen Blutungen gemäß folgender Definition:</p> <p><i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Definition for Bleeding</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 3 – 5 bleeding</i> ▪ Type 3 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 3a: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed). Any transfusion with overt bleeding</i> ▫ Type 3b: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop ≥ 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed); Cardiac tamponade; Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental, nasal, skin or haemorrhoid); Bleeding requiring intravenous vasoactive agents</i> ▫ Type 3c: <i>Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation, does include intraspinal); Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture; Intraocular bleed compromising vision</i> ▪ Type 4: CABG-related bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Perioperative intracranial bleeding within 48 h</i> ▫ <i>Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding</i> ▫ <i>Transfusion of ≥5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period</i> ▫ <i>Chest tube output ≥2L within a 24-h period</i> ▪ Type 5: Fatal bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 5a: <i>Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious</i> ▫ Type 5b: <i>Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation</i> ▪ <i>BARC 2 bleeding</i> ▪ Type 2: <ul style="list-style-type: none"> <i>Any overt, actionable sign of haemorrhage (e.g. more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional,</i> ▫ <i>leading to hospitalization or increased level of care, or</i> ▫ <i>prompting evaluation</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|--|--|
| ▪ klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen | ▪ <i>BARC 2 - 5 bleeding</i> | |
| Gesamtrate SUEs | ▪ gemäß ICH-Definition ▪ <i>without the following events: stroke or myocardial infarction</i> | ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis [n (%)] je Studienarm |
| Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs | ▪ gemäß ICH-Definition | ▪ relatives Risiko [95% KI] ▪ p-Wert |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | ▪ Operationalisierung aus der Studie | ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Mittelwertdifferenzen [95% KI] zu allen Erhebungszeitpunkten in der Studie ▪ p-Wert ▪ Rücklaufquoten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten |
| <p>a. falls die angegebene Operationalisierung nicht verfügbar ist, ausreichend ähnliche Operationalisierung mit einer genauen Beschreibung zur verwendeten Operationalisierung</p> <p>b. Corrected for transfusion (1 U packed red blood cells or 1 U whole blood=1 g/dL hemoglobin)</p> <p>BARC: Bleeding Academic Research Consortium; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CT: Computertomografie; ECG: Elektrokardiogramm; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI: Konfidenzintervall; LBBB: Linksschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomografie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; UE: unerwünschtes Ereignis; URL: upper reference limit</p> | | |

Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die Auswertungen des von Ihnen verwendeten Statistikprogramms (z. B. SAS) für die beiden Teilpopulationen der Studie separat. Alternativ können Sie für die Übermittlung der angeforderten Ergebnisse auch die Tabellentemplates im **Anhang A** verwenden
- Bitte übermitteln Sie Auswertungen zu Teilpopulationen nur soweit diese mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Ist dies nicht der Fall,

übermitteln Sie bitte lediglich Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation.

- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik analog zur Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.
- Bitte machen Sie für jeden Endpunkt zusätzlich Angaben zum Ersetzungsverfahren sowie zum Anteil ersetzter Werte.
- Angaben zu Therapieabbruchern sowie deren Gründe
- Angaben zu Studienabbruchern sowie deren Gründe

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- Bitte übermitteln Sie für jede der Teilpopulationen zusätzlich Angaben zum Studienverlauf mit folgenden Informationen:
 - Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm und je Endpunkt
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Beobachtung je Endpunkt
 - Behandlungsdauer in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm
 - endpunktspezifische Beobachtungsdauern in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm

Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Bitte übermitteln Sie für die o.g. Teilpopulationen zusätzlich Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn und zur Vorbehandlung zu Studienbeginn. Eine Übersicht der benötigten Angaben entnehmen Sie bitte der Tabelle in **Anhang A**.

Subgruppenanalysen

Bitte übermitteln Sie für die in Tabelle 1 angegebenen Endpunkte analoge Auswertungen zu folgenden Subgruppen:

- Alter (≥ 75 J vs. < 75 J)
- Geschlecht (m vs. w)

Anhang A

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel |
|---|------------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Studie PLATO | | |
| N | | |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | | |
| ≥ 75, n (%) | | |
| Geschlecht [w / m], n % | | |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | | |
| Ethnie, n (%) | | |
| weiß | | |
| nicht weiß | | |
| Region, n (%) | | |
| Kategorie 1 | | |
| Kategorie 2 | | |
| Kategorie 3 | | |
| NSTE-ACS, n(%) <i>[nur für die Teilpopulation NSTE-ACS anzugeben]</i> | | |
| NSTEMI | | |
| UA | | |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | | |
| Raucherstatus | | |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | | |
| medizinische Vorgeschichte, n (%) | | |
| PCI | | |
| CABG | | |
| Stentimplantation | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| Gefäßkrankungen in der Anamnese, n (%) | | |
| periphere Arterienerkrankung | | |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | | |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | | |
| chronisch stabile oder instabile Angina | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel |
|---|------------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Myokardinfarkt | | |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| primäre PCI, n (%) | | |
| verzögerte PCI ^a , n (%) | | |
| CABG, n (%) | | |
| Fibrinolyse mit anschließender PCI, n (%) | | |
| Zeitpunkt der Verabreichung der | | |
| Aufsättigungsdosis der Studienmedikation im | | |
| Bezug zur Index-PCI, n (%) | | |
| vor PCI | | |
| während PCI | | |
| nach PCI | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur | | |
| Randomisierung | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3</i> | | |
| <i>nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur 1. | | |
| Dosis | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3</i> | | |
| <i>nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3</i> | | |
| <i>nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Ankunft im Krankenhaus bis | | |
| zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel |
|---|------------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung, n (%) | | |
| Vorbehandlung mit Clopidogrel | | |
| Begleitbehandlung mit Clopidogrel | | |
| <i>Weitere verfügbare Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung</i> | | |
| ... | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Therapieabbruch, n (%) | | |
| a. > 24 h zwischen Diagnose und PCI | | |
| BMS: Bare Metal Stent; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; DES: Drug Eluting Stent; LD: letale Dosis; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; NSTE-ACS: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung; UA: instabile Angina Pectoris; w: weiblich | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | | Clopidogrel | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|---|------------|--|-------------|--|----------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie PLATO | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | | |
| MACE ^a | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | | | | | | | |
| nicht tödlicher Schlaganfall | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| Myokardinfarkt ^b | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Schlaganfall ^c | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Blutungen | | | | | | | |
| schwere Blutungen (BARC 3-5) | | | | | | | |
| klinisch relevante nicht schwere Blutungen (BARC 2) | | | | | | | |
| klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen (BARC 2-5) | | | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunkte | Ticagrelor | | Clopidogrel | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|---|------------|---|-------------|---|----------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt b. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher MI; Patientinnen und Patienten, die mehrere Myokardinfarkte hatten werden nur einmal gezählt c. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall; Patientinnen und Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten werden nur einmal gezählt BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>major adverse cardiac events</i> ; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten | | | | | | | |

Tabelle 4: Ergebnisse (unerwünschte Ereignisse, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie Endpunkte | Ticagrelor | | | Clopidogrel | | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|---|---|---|-----|---|---|-----|----------------------------|-----------|--------|
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | RR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | N | n | (%) | N | n | (%) | | | |
| Studie PLATO | | | | | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | | | | |
| Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) | | | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | | | | |

Tabelle 5: Ergebnisse (unerwünschte Ereignisse, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie | N | Werte zum Erhebungszeitpunkt | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|--|---|------------------------------|----|----------------------------|-----------|--------|
| | | MW | SD | Differenz | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie PLATO | | | | | | |
| EQ-5D VAS | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt: <i>discharge from index hospitalisation</i> | | | | | | |
| Ticagrelor | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt: Monat 6 | | | | | | |
| Ticagrelor | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt: Monat 12 | | | | | | |
| Ticagrelor | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | |
| EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala | | | | | | |

A6.1.3 Studie TRITON-TIMI 38 (Daiichi Sankyo)

Auftrag A21-41, Spezifikationen zur Datenanfrage zu Teilpopulationen

Studie: TRITON-TIMI (H7T-MC-TAAL)

Definition der Teilpopulationen

Die Bewertung wird im Anwendungsgebiet von Prasugrel durchgeführt. Die erforderlichen Teilpopulationen umfassen folgende Patientinnen und Patienten:

- 1) Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)
- 2) Patientinnen und Patienten mit ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)

Spezifikationen

- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese
- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre
- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit < 60 kg Körpergewicht
- nur für die STEMI-Teilpopulation: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit verzögerter PCI (> 24 Stunden zwischen Diagnose und PCI)
- in die Analyse sollen nur Beobachtungsdauern der Patientinnen und Patienten bis 12 Monate eingehen

Spezifikationen zu den notwendigen Analysen für die Teilpopulationen

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den von uns benötigten Analysen zu einzelnen Endpunkten. Bitte übermitteln Sie für diese Endpunkte die Analysen wie angegeben unter Berücksichtigung der unten aufgeführten allgemeinen Aspekte.

¹ > 24 Stunden zwischen Diagnose und PCI

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|----------------------------|---|--|
| Gesamt-mortalität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod jeglicher Ursache | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| MACE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kardiovaskuläre Mortalität ▫ nicht tödlicher Schlaganfall ▫ nicht tödlicher Myokardinfarkt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Kardiovaskuläre Mortalität | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie: <i>Cardiovascular death is considered as any death with a demonstrable CV cause or any death that is not clearly attributable to a non-CV cause. Cerebrovascular deaths and death from any other vascular abnormality should be included.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|--|--|
| Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | Angepasste Operationalisierung aus der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ST = Elevation or re-elevation of ST segment, AND one of the following, ischemic chest pain ≥20 minutes in duration, or hemodynamic decompensation.</i> ▪ <i>Spont = Spontaneous - CK-MB or troponin > ULN, AND one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>ischemic chest pain (or anginal equivalent) ≥20 minutes in duration, or</i> ▫ <i>ST segment deviation ≥1 mm in one or more leads or</i> ▫ hemodynamic decompensation. ▪ <i>P = PCI - CK-MB >3x ULN on at least two samples following PCI or CK-MB >5x ULN on one sample if it is the last available sample and was drawn ≥12 hours after PCI AND one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ischemic chest pain (or anginal equivalent) ≥20 minutes in duration, or ▫ ST segment deviation ≥1 mm in one or more leads or ▫ hemodynamic decompensation or ▫ new LBBB ▪ <i>C = coronary artery bypass graft surgery (CABG) - CK-MB >10x ULN on one sample following CABG AND one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ischemic chest pain (or anginal equivalent) ≥20 minutes in duration, or ▫ ST segment deviation ≥1 mm in one or more leads or ▫ hemodynamic decompensation or ▫ new LBBB ▪ <i>New Q waves ≥0.04 seconds, or pathology distinct from prior MI.</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko ▪ Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein spezifisches Kriterium erfüllen, z. B. ischämischer Brustschmerz, ST-Streckenhebung |
| Schlaganfall <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | Angepasste Operationalisierung aus der Studie: <i>Stroke is defined as the rapid onset of new, persistent, neurologic deficit lasting at least 24 hours (or resulting in death before 24 hours). TIA is one of the subtypes of stroke and should be included.</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Blutungen | Anpassung der in der Studie erhobenen Blutungen gemäß folgender Definition: <i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Definition for Bleeding</i> | |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 3 – 5 bleeding</i> ▪ Type 3 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 3a: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed). Any transfusion with overt bleeding</i> ▫ Type 3b: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop ≥ 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed); Cardiac tamponade; Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental, nasal, skin or haemorrhoid); Bleeding requiring intravenous vasoactive agents</i> ▫ Type 3c: <i>Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation, does include intraspinal); Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture; Intraocular bleed compromising vision</i> ▪ Type 4: CABG-related bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Perioperative intracranial bleeding within 48 h</i> ▫ <i>Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding</i> ▫ <i>Transfusion of ≥5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period</i> ▫ <i>Chest tube output ≥2L within a 24-h period</i> ▪ Type 5: Fatal bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 5a: <i>Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious</i> ▫ Type 5b: <i>Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante nicht schwere Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 2 bleeding</i> ▪ Type 2: <i>Any overt, actionable sign of haemorrhage (e.g. more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional,</i> ▫ <i>leading to hospitalization or increased level of care, or</i> ▫ <i>prompting evaluation</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 2 - 5 bleeding</i> | |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|--|--|
| Gesamtrate SUEs | <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäß ICH-Definition ▪ <i>without the following events: stroke or myocardial infarction</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis [n (%)] je Studienarm |
| Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs | <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäß ICH-Definition | <ul style="list-style-type: none"> ▪ relatives Risiko [95% KI] ▪ p-Wert |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D VAS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Mittelwertdifferenzen zu allen Erhebungszeitpunkten in der Studie ▪ p-Wert ▪ Rücklaufquoten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten |
| Seattle Angina Questionnaire (SAQ) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAQ-Angina Frequency (AF) ▪ SAQ-Physical Limitation (PL) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Mittelwertdifferenzen zu allen Erhebungszeitpunkten in der Studie (<i>including subscale items</i>) ▪ p-Wert ▪ Rücklaufquoten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten |
| London School of Hygiene Dyspnea Questionnaire (LSHDQ) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnea | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Mittelwertdifferenzen zu allen Erhebungszeitpunkten in der Studie (<i>including subscale items if present</i>) ▪ p-Wert ▪ Rücklaufquoten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|----------------------------------|--------------|
| a. falls die angegebene Operationalisierung nicht verfügbar ist, ausreichend ähnliche Operationalisierung mit einer genauen Beschreibung zur verwendeten Operationalisierung b. Corrected for transfusion (1 U packed red blood cells or 1 U whole blood=1 g/dL hemoglobin) BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CT: Computertomografie; ECG: Elektrokardiogramm; ICH: <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> ; KI: Konfidenzintervall; LBBB: Linksschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomografie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; UE: unerwünschtes Ereignis; URL: <i>upper reference limit</i> | | |

Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die Auswertungen des von Ihnen verwendeten Statistikprogramms (z. B. SAS) für die beiden Teilpopulationen der Studie separat. Alternativ können Sie für die Übermittlung der angeforderten Ergebnisse auch die Tabellentemplates im **Anhang A** verwenden
- Bitte übermitteln Sie Auswertungen zu Teilpopulationen nur, soweit diese mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Ist dies nicht der Fall, übermitteln Sie bitte lediglich Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation.
- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik analog zur Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.
- Bitte machen Sie für jeden Endpunkt zusätzlich Angaben zum Ersetzungsverfahren sowie zum Anteil ersetzter Werte.
- Angaben zu Therapieabbruchern sowie deren Gründe
- Angaben zu Studienabbruchern sowie deren Gründe

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- Bitte übermitteln Sie für jede der Teilpopulationen zusätzlich Angaben zum Studienverlauf mit folgenden Informationen:
 - Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm und je Endpunkt
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Beobachtung je Endpunkt
 - Behandlungsdauer in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm
 - endpunktspezifische Beobachtungsdauern in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm

Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Bitte übermitteln Sie für die o.g. Teilpopulationen zusätzlich Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn und zur Vorbehandlung zu Studienbeginn. Eine Übersicht der benötigten Angaben entnehmen Sie bitte der Tabelle in **Anhang A**.

Subgruppenanalysen

Bitte übermitteln Sie für die in Tabelle 1 angegebenen Endpunkte analoge Auswertungen zu folgenden Subgruppen:

- Geschlecht (m vs. w)

Anhang A

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Prasugrel | Clopidogrel |
|---|-----------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Studie TRITON-TIMI | | |
| N | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | | |
| Geschlecht [w / m], n (%) | | |
| Ethnie, n (%) | | |
| weiß | | |
| nicht weiß | | |
| Region, n (%) | | |
| Kategorie 1 | | |
| Kategorie 2 | | |
| Kategorie 3 | | |
| NSTE-ACS, n(%) <i>[nur für die Teilpopulation NSTE-ACS anzugeben]</i> | | |
| NSTEMI | | |
| UA | | |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | | |
| Raucherstatus | | |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | | |
| medizinische Vorgeschichte, n (%) | | |
| PCI | | |
| CABG | | |
| Stentimplantation | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| Gefäßkrankungen in der Anamnese, n (%) | | |
| periphere Arterienerkrankung | | |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | | |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | | |
| chronisch stabile oder instabile Angina | | |
| Myokardinfarkt | | |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Prasugrel | Clopidogrel |
|--|-----------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| primäre PCI, n (%) | | |
| verzögerte PCI ^a , n (%) [<i>just for NSTEMI-Population</i>] | | |
| CABG, n (%) | | |
| Fibrinolyse mit anschließender PCI, n (%) | | |
| Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis der Studienmedikation im Bezug zur Index-PCI, n (%) | | |
| vor PCI | | |
| während PCI | | |
| nach PCI | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur Randomisierung | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] [<i>alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar</i>] | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur 1. Dosis | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] [<i>alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar</i>] | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] [<i>alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar</i>] | | |
| Zeit [Stunden] von Ankunft im Krankenhaus bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] [<i>alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar</i>] | | |
| Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung, n (%) | | |
| Vorbehandlung mit Clopidogrel | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Prasugrel | Clopidogrel |
|---|-----------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Begleitbehandlung mit Clopidogrel | | |
| <i>Weitere verfügbare Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung</i> | | |
| ... | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Therapieabbruch, n (%) | | |
| a. > 24 h zwischen Diagnose und PCI | | |
| BMS: Bare Metal Stent; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; DES: Drug Eluting Stent; LD: letale Dosis; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; NSTE-ACS: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung; UA: instabile Angina Pectoris; w: weiblich | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie | Prasugrel | | Clopidogrel | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
|---|-----------|--|-------------|--|---------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie TRITON-TIMI | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | | |
| MACE ^a | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | | | | | | | |
| nicht tödlicher Schlaganfall | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| Myokardinfarkt ^b | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Schlaganfall ^c | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Blutungen | | | | | | | |
| schwere Blutungen (BARC 3-5) | | | | | | | |
| klinisch relevante nicht schwere Blutungen (BARC 2) | | | | | | | |
| klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen (BARC 2-5) | | | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie | Prasugrel | | | Clopidogrel | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
|---|--|--|--|--|--|--|---------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Endpunkte | Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | | | | | |
| a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt b. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher MI; Patientinnen und Patienten, die mehrere Myokardinfarkte hatten werden nur einmal gezählt c. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall; Patientinnen und Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten werden nur einmal gezählt BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>major adverse cardiac events</i> ; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten | | | | | | | | | |

Tabelle 4: Ergebnisse (unerwünschte Ereignisse, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie | Prasugrel | | | Clopidogrel | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
|---|---|---|-----|---|---|-----|---------------------------|-----------|--------|
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | RR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | N | n | (%) | N | n | (%) | | | |
| Studie TRITON-TIMI | | | | | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | | | | |
| Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) | | | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | | | | |

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie | N | Werte zum | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|--|----|--------------------|--|----------------------------|-----------|--------|
| | | Erhebungszeitpunkt | | Differenz | [95 %-KI] | p-Wert |
| Erhebungszeitpunkt | MW | SD | | | | |
| Intervention | | | | | | |
| Vergleich | | | | | | |
| Studie TRITON-TIMI | | | | | | |
| EQ-5D VAS | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt: Studienbeginn | | | | | | |
| Ticagrelor | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt: Tag 30 | | | | | | |
| Ticagrelor | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt: Monat 12 | | | | | | |
| Ticagrelor | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | |
| EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala | | | | | | |

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor vs. Clopidogrel

| Studie | N ^a | Werte | | Werte | | Änderung | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | | |
|--|----------------|---------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|----------------------------|-----------|--------|
| | | Studienbeginn | | Studienende | | verglichen zu Studienbeginn | | Differenz | [95 %-KI] | p-Wert |
| Endpunkte | | MW | SD | MW | SD | MW | SE | | | |
| Intervention | | | | | | | | | | |
| Vergleich | | | | | | | | | | |
| Studie TRITON-TIMI | | | | | | | | | | |
| SAQ-AF [including subscale items] | | | | | | | | | | |
| Prasugrel | | | | | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | | | | | |
| SAQ-PL [including subscale items] | | | | | | | | | | |
| Prasugrel | | | | | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | | | | | |
| LSHDQ [including subscale items if present] | | | | | | | | | | |
| Prasugrel | | | | | | | | | | |
| Clopidogrel | | | | | | | | | | |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; LSHDQ: London School of Hygiene Dyspnea Questionnaire N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SAQ-AF: SAQ-Angina Frequency; SAQ-PL: SAQ-Physical Limitation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> | | | | | | | | | | |

A6.1.4 Studie H7T-MC-TACE (Daiichi Sankyo)

Auftrag A21-41, Spezifikationen zur Datenanfrage zu Teilpopulationen

Studie: H7T-MC-TACE

Definition der Teilpopulationen

Die Bewertung wird im Anwendungsgebiet von Prasugrel durchgeführt. Die erforderlichen Teilpopulationen umfassen folgende Patientinnen und Patienten:

- 1) Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)
- 2) Patientinnen und Patienten mit ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)

Spezifikationen

- jeweils Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit >150 mg Aspirin als Erhaltungsdosis
- jeweils Berücksichtigung folgender Studienarme:
 - „primäre Kohorte“: Prasugrel 60-mg Loading dose/10-mg Maintenance dose
 - „primäre Kohorte“: Clopidogrel 300-mg Loading dose/75-mg Maintenance dose
- jeweils Ergebnisse zum Studienende (90 Tage)

Spezifikationen zu den notwendigen Analysen für die Teilpopulationen

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den von uns benötigten Analysen zu einzelnen Endpunkten. Bitte übermitteln Sie für diese Endpunkte die Analysen wie angegeben unter Berücksichtigung der unten aufgeführten allgemeinen Aspekte.

¹ >24 Stunden zwischen Diagnose und PCI

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|----------------------------|---|--|
| Gesamt-mortalität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod jeglicher Ursache | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| MACE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kardiovaskuläre Mortalität ▫ nicht tödlicher Schlaganfall ▫ nicht tödlicher Myokardinfarkt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Kardiovaskuläre Mortalität | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie: <i>Cardiovascular death: death caused by cardiovascular event or not clearly attributable to noncardiovascular causes.</i> Cerebrovascular deaths and death from any other vascular abnormality should be included.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|---|--|
| Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ST = Elevation or re-elevation of ST segment, AND either ischemic chest pain ≥20 minutes in duration, or hemodynamic decompensation.</i> ▪ <i>CK-MB or troponin > ULN, AND either:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>ischemic chest pain (or anginal equivalent) ≥20 minutes in duration, or</i> ▫ <i>ST segment deviation ≥1 mm in one or more leads or</i> ▫ hemodynamic decompensation. <p><i>If at the onset of the suspected event, the ischemic biomarker was still elevated as a result of the index acute coronary syndrome (ACS) event, there must be demonstration of a falling biomarker level prior to the onset of the suspected event, and the subsequent peak of the ischemic biomarker must be 1.5 times the value prior to the onset of the suspected event. These criteria do not need to be met if the ischemic biomarker is not elevated prior to the onset of the suspected event.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>CK-MB >3x ULN on at least two samples within 48 hours of PCI or CK-MB >5x ULN on one sample if it is the last available sample and was drawn ≥12 hours after PCI No symptoms are required. AND one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ischemic chest pain (or anginal equivalent) ≥20 minutes in duration, or ▫ ST segment deviation ≥1 mm in one or more leads or ▫ hemodynamic decompensation or ▫ new LBBB ▪ <i>CK-MB >10x ULN on one sample within 48 hours of CABG No symptoms are required. AND one of the following:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ischemic chest pain (or anginal equivalent) ≥20 minutes in duration, or ▫ ST segment deviation ≥1 mm in one or more leads or ▫ hemodynamic decompensation or ▫ new LBBB ▪ <i>New Q waves ≥0.04 seconds, or pathology distinct from that of the index ACS event and thought to be new since randomization.</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko ▪ Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein spezifisches Kriterium erfüllen, z. B. ischämischer Brustschmerz, ST-Streckenhebung |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|--|--|
| Schlaganfall <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <p>Angepasste Operationalisierung aus der Studie:</p> <p><i>The rapid onset of new, persistent neurologic deficit lasting more than 24 hours. In the case of clinical diagnosis of nonfatal stroke, CT or MRI is strongly recommended. TIA is one of the subtypes of stroke and should be included.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Blutungen | <p>Anpassung der in der Studie erhobenen Blutungen gemäß folgender Definition:</p> <p>Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Definition for Bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 3 – 5 bleeding</i> ▪ Type 3 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 3a: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed). Any transfusion with overt bleeding</i> ▫ Type 3b: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop ≥ 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed); Cardiac tamponade; Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental, nasal, skin or haemorrhoid); Bleeding requiring intravenous vasoactive agents</i> ▫ Type 3c: <i>Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation, does include intraspinal); Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture; Intraocular bleed compromising vision</i> ▪ Type 4: CABG-related bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Perioperative intracranial bleeding within 48 h</i> ▫ <i>Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding</i> ▫ <i>Transfusion of ≥5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period</i> ▫ <i>Chest tube output ≥2L within a 24-h period</i> ▪ Type 5: Fatal bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 5a: <i>Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious</i> ▫ Type 5b: <i>Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante nicht schwere Blutungen ▪ klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 2 bleeding</i> ▪ Type 2: <i>Any overt, actionable sign of haemorrhage (e.g. more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional,</i> ▫ <i>leading to hospitalization or increased level of care, or</i> ▫ <i>prompting evaluation</i> ▪ <i>BARC 2 - 5 bleeding</i> | |
| Gesamtrate SUEs | <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäß ICH-Definition ▪ <i>without the following events: stroke or myocardial infarction</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ relatives Risiko [95% KI] ▪ p-Wert |
| Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs | <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäß ICH-Definition | |
| <p>a. falls die angegebene Operationalisierung nicht verfügbar ist, ausreichend ähnliche Operationalisierung mit genauer Beschreibung zur verwendeten Operationalisierung</p> <p>b. Corrected for transfusion (1 U packed red blood cells or 1 U whole blood=1 g/dL hemoglobin)</p> <p>BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CT: Computertomografie; ECG: Elektrokardiogramm; ICH: <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>; KI: Konfidenzintervall; LBBB: Linksschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomografie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; UE: unerwünschtes Ereignis; URL: <i>upper reference limit</i></p> | | |

Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die Auswertungen des von Ihnen verwendeten Statistikprogramms (z. B. SAS) für die beiden Teilpopulationen der Studie separat. Alternativ können Sie für die Übermittlung der angeforderten Ergebnisse auch die Tabellentemplates im **Anhang A** verwenden

- Bitte übermitteln Sie Auswertungen zu Teilpopulationen nur, soweit diese mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Ist dies nicht der Fall, übermitteln Sie bitte lediglich Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation.
- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik analog zur Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.
- Bitte machen Sie für jeden Endpunkt zusätzlich Angaben zum Ersetzungsverfahren sowie zum Anteil ersetzter Werte.
- Angaben zu Therapieabbruchern sowie deren Gründe
- Angaben zu Studienabbruchern sowie deren Gründe

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- Bitte übermitteln Sie für jede der Teilpopulationen zusätzlich Angaben zum Studienverlauf mit folgenden Informationen:
 - Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm und je Endpunkt
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Beobachtung je Endpunkt
 - Behandlungsdauer in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm
 - endpunktspezifische Beobachtungsdauern in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm

Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Bitte übermitteln Sie für die o.g. Teilpopulationen zusätzlich Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn und zur Vorbehandlung zu Studienbeginn. Eine Übersicht der benötigten Angaben entnehmen Sie bitte der Tabelle in **Anhang A**.

Subgruppenanalysen

Bitte übermitteln Sie für die in Tabelle 1 angegebenen Endpunkte analoge Auswertungen zu folgenden Subgruppen:

- Geschlecht (m vs. w)

Anhang A

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Prasugrel | Clopidogrel |
|---|-----------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Studie H7T-MC-TACE | | |
| N | | |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | | |
| Geschlecht [w / m], % | | |
| Ethnie, n (%) | | |
| weiß | | |
| nicht weiß | | |
| Region, n (%) | | |
| Kategorie 1 | | |
| Kategorie 2 | | |
| Kategorie 3 | | |
| NSTE-ACS, n(%) <i>[nur für die Teilpopulation NSTE-ACS anzugeben]</i> | | |
| NSTEMI | | |
| UA | | |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | | |
| Raucherstatus | | |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | | |
| medizinische Vorgeschichte, n (%) | | |
| PCI | | |
| CABG | | |
| Stentimplantation | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese, n (%) | | |
| periphere Arterienerkrankung | | |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | | |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | | |
| chronisch stabile oder instabile Angina | | |
| Myokardinfarkt | | |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Prasugrel | Clopidogrel |
|--|-----------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| PCI gesamt | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| primäre PCI, n (%) | | |
| verzögerte PCI ^a , n (%) | | |
| CABG, n (%) | | |
| Fibrinolyse mit anschließender PCI, n (%) | | |
| Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis der Studienmedikation im Bezug zur Index-PCI, n (%) | | |
| vor PCI | | |
| während PCI | | |
| nach PCI | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur Randomisierung | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur 1. Dosis | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Ankunft im Krankenhaus bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung, n (%) | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Prasugrel | Clopidogrel |
|---|-----------|-------------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Vorbehandlung mit Clopidogrel | | |
| Begleitbehandlung mit Clopidogrel | | |
| <i>Weitere verfügbare Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung</i> | | |
| ... | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Therapieabbruch, n (%) | | |
| a. > 24 h zwischen Diagnose und PCI | | |
| BMS: Bare Metal Stent; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; DES: Drug Eluting Stent; LD: letale Dosis; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; NSTEMI: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung; UA: instabile Angina Pectoris; w: weiblich | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Prasugrel vs. Clopidogrel

| Studie | Prasugrel | | Clopidogrel | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
|---|-----------|--|-------------|--|---------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie H7T-MC-TACE | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | | |
| MACE ^a | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | | | | | | | |
| nicht tödlicher Schlaganfall | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| Myokardinfarkt ^b | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Schlaganfall ^c | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Blutungen | | | | | | | |
| schwere Blutungen (BARC 3-5) | | | | | | | |
| klinisch relevante nicht schwere Blutungen (BARC 2) | | | | | | | |
| klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen (BARC 2-5) | | | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Prasugrel vs. Clopidogrel

| Studie | Prasugrel | | Clopidogrel | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
|---|-----------|---|-------------|---|---------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt b. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher MI; Patientinnen und Patienten, die mehrere Myokardinfarkte hatten werden nur einmal gezählt c. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall; Patientinnen und Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten werden nur einmal gezählt BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>major adverse cardiac events</i> ; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten | | | | | | | |

Tabelle 4: Ergebnisse (unerwünschte Ereignisse, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Prasugrel vs. Clopidogrel

| Studie | Prasugrel | | | Clopidogrel | | | Prasugrel vs. Clopidogrel | | |
|---|---|---|-----|---|---|-----|---------------------------|-----------|--------|
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | RR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Endpunkte | N | n | (%) | N | n | (%) | | | |
| Studie H7T-MC-TACE | | | | | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | | | | |
| Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) | | | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | | | | |

A6.2 Autorenanfrage zur Studie ISAR-REACT 5

Auftrag A21-41, Spezifikationen zur Datenanfrage zu Teilpopulationen

Studie: ISAR-REACT5

Definition der Teilpopulationen

Die Bewertung wird im Anwendungsgebiet von Prasugrel durchgeführt. Die erforderlichen Teilpopulationen umfassen folgende Patientinnen und Patienten:

- 1) Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)
- 2) Patientinnen und Patienten mit ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI] mit zum Zeitpunkt der Randomisierung geplanter primärer oder mit verzögerter¹ perkutaner Koronarintervention (PCI)

Spezifikationen zu den notwendigen Analysen für die Teilpopulationen

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den von uns benötigten Analysen zu einzelnen Endpunkten. Bitte übermitteln Sie für diese Endpunkte die Analysen wie angegeben unter Berücksichtigung der unten aufgeführten allgemeinen Aspekte.

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|-------------------|---|--|
| Gesamt-mortalität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod jeglicher Ursache | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

¹ >24 Stunden zwischen Diagnose und PCI

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|---|--|--|
| MACE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kardiovaskuläre Mortalität ▫ nicht tödlicher Schlaganfall ▫ nicht tödlicher Myokardinfarkt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Kardiovaskuläre Mortalität | <p><u>Operationalisierung aus der Studie:</u></p> <p>Cardiac death: Any death due to proximate cardiac cause (e.g. myocardial infarction, low-output failure, fatal arrhythmia), unwitnessed death and death of unknown cause, and all procedure-related deaths, including those related to concomitant treatment, will be classified as cardiac death.</p> <p>Vascular death: Death caused by noncoronary vascular causes, such as cerebrovascular disease, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, dissecting aneurysm, or other vascular diseases.</p> <p>All deaths are considered cardiac unless an unequivocal noncardiac cause can be established. Specifically, any unexpected death even in patients with coexisting potentially fatal noncardiac disease (e.g. cancer, infection) should be classified as cardiac.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |
| Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <p><u>Angepasste Operationalisierung aus der Studie:</u></p> <p>1. Spontaneous myocardial infarction, not related to PCI or CABG</p> <p>Detection of a rise and/or fall in cardiac biomarkers (preferably cardiac troponin) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL) and with at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptoms of ischemia ▪ development of pathological Q waves in the ECG ▪ new or presumed new ST-segment - T-wave changes (ST-T changes) or new left bundle branch block ▪ imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality <p>▪ hemodynamic instability</p> <p>2. Myocardial infarction after randomisation and before PCI</p> <p>Recurrent symptoms of cardiac ischemia or hemodynamic instability plus one of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ new or presumed new ST-segment-elevation or new left bundle branch block distinct from the last ECG or | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko ▪ Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein spezifisches Kriterium erfüllen, z. B. ischämischer Brustschmerz, ST-Streckenhebung |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|----------|--|--------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>in patients with normal biomarkers and not presenting with ST-segment elevation MI on admission: detection of a rise and/or fall in cardiac biomarkers (preferably cardiac troponin) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL)</i> ▪ <i>if the baseline Troponin values are elevated and are stable or falling, then a rise of > 20 % is required</i> ▪ <i>development of new pathological Q waves in the ECG distinct from the coronary territory identified on admission</i> ▪ <i>imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality</i> <p>3. PCI-related myocardial infarction (within 48 h after PCI)</p> <p>3.1. Unstable angina at baseline</p> <p><i>In patients undergoing PCI with normal (<99th percentile URL) baseline Troponin concentrations, elevations of Troponin >5 x 99th percentile URL occurring within 48 h of the procedure plus either</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>evidence of prolonged ischaemia (>20 min) as demonstrated by prolonged chest pain or</i> ▪ <i>ischaemic ST-changes or new pathological Q waves, or</i> ▪ <i>angiographic evidence of a flow limiting complication, such as of loss of patency of a side branch, persistent slow-flow or no-reflow, embolization, or</i> ▪ <i>imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality, or</i> ▪ hemodynamic instability <p><i>will be defined as PCI-related MI</i></p> <p><i>In patients with recent symptoms (<6 h) before admission, no second blood sample before catheterization, a short interval from biomarker assessment on admission and in the cath lab and normal values in both samples it will be challenging to differentiate an ongoing myocardial infarction from post-PCI myocardial infarction. In this case the diagnosis of myocardial infarction requires criteria as defined in section 3.3 for patients with rising biomarkers.</i></p> <p>3.2 NSTEMI with documented stable or falling biomarkers</p> <p><i>If the baseline Troponin values are elevated and are stable or falling, then a rise of > 20 % is required for the diagnosis of reinfarction. In addition, either</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>symptoms suggestive of myocardial ischaemia or hemodynamic instability, or</i> ▪ <i>new ischaemic ECG changes or new LBBB, or</i> ▪ <i>angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow or no-flow or embolization, or</i> ▪ <i>imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required or</i> ▪ hemodynamic instability | |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|---|---|
| | <p>3.3. NSTEMI with rising biomarkers or STEMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>new symptoms suggestive of myocardial ischaemia or hemodynamic instability plus</i> ▪ <i>new ischaemic ECG changes or new LBBB or plus</i> ▪ <i>angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow- or no-flow or embolization</i> <p>4. Myocardial infarction related to CABG</p> <p><i>Myocardial infarction associated with CABG is defined by elevation of cardiac biomarker values >10 x 99th percentile URL in patients with normal baseline Troponin values (<99th percentile URL) in addition to either</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>new pathological Q waves or new LBBB, or</i> ▪ <i>angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or</i> ▪ <i>imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.</i> | |
| <p>Schlaganfall</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ nicht tödlich | <p><u>Operationalisierung aus der Studie:</u></p> <p><i>Stroke is defined as the new onset of focal or global neurological deficit caused by ischemia or haemorrhage within or around the brain and lasting for more than 24 hours or leading to death. The diagnosis of stroke requires confirmation by CT, MRI or autopsy.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)]je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante nicht schwere Blutungen | <p><i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Definition for Bleeding</i></p> <p><u>Operationalisierung aus der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 3 – 5 bleeding</i> ▪ Type 3 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 3a: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed). Any transfusion with overt bleeding</i> ▫ Type 3b: <i>Overt bleeding plus haemoglobin drop ≥ 5 g/dL^b (provided haemoglobin drop is related to bleed); Cardiac tamponade; Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental, nasal, skin or haemorrhoid); Bleeding requiring intravenous vasoactive agents</i> ▫ Type 3c: <i>Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation, does include intraspinal); Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture; Intraocular bleed compromising vision</i> ▪ Type 4: CABG-related bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Perioperative intracranial bleeding within 48 h</i> ▫ <i>Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding</i> ▫ <i>Transfusion of ≥5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period</i> ▫ <i>Chest tube output ≥2L within a 24-h period</i> ▪ Type 5: Fatal bleeding <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type 5a: <i>Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious</i> ▫ Type 5b: <i>Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation</i> <p><u>Operationalisierung aus der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>BARC 2 bleeding</i> ▪ Type 2: <p><i>Any overt, actionable sign of haemorrhage (e.g. more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional,</i> ▫ <i>leading to hospitalization or increased level of care, or</i> ▫ <i>prompting evaluation</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▪ Hazard Ratio [95 %-KI] ▪ p-Wert ▪ Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Patientinnen und Patienten unter Risiko |

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt | Operationalisierung ^a | Analysearten |
|--|--|---|
| ▪ klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen | <u>Operationalisierung aus der Studie:</u> ▪ <i>BARC 2 - 5 bleeding</i> | |
| Gesamtrate SUEs | ▪ gemäß ICH-Definition ▪ <i>without the following events: stroke or myocardial infarction</i> | ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis [n (%)] je Studienarm |
| Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs | ▪ gemäß ICH-Definition | ▪ relatives Risiko [95% KI] ▪ p-Wert |
| <p>a. falls die angegebene Operationalisierung nicht verfügbar ist, ausreichend ähnliche Operationalisierung mit einer genauen Beschreibung zur verwendeten Operationalisierung</p> <p>b. Corrected for transfusion (1 U packed red blood cells or 1 U whole blood=1 g/dL hemoglobin)</p> <p>BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CT: Computertomografie; ECG: Elektrokardiogramm; ICH: <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>; KI: Konfidenzintervall; LBBB: Linksschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomografie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; UE: unerwünschtes Ereignis; URL: <i>upper reference limit</i></p> | | |

Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die Auswertungen des von Ihnen verwendeten Statistikprogramms (z. B. SAS) für die beiden Teilpopulationen der Studie separat. Alternativ können Sie für die Übermittlung der angeforderten Daten auch die Tabellentemplates im **Anhang A** verwenden.
- Bitte übermitteln Sie Auswertungen zu Teilpopulationen nur, soweit diese mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Ist dies nicht der Fall, übermitteln Sie bitte lediglich Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation.
- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik analog zur Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.
- Bitte machen Sie für jeden Endpunkt zusätzlich Angaben zum Ersetzungsverfahren sowie zum Anteil ersetzter Werte.
- Angaben zu Therapieabbrüchern sowie deren Gründe

- Angaben zu Studienabbruchern sowie deren Gründe

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- Bitte übermitteln Sie für jede der Teilpopulationen zusätzlich Angaben zum Studienverlauf mit folgenden Informationen:
 - Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm und je Endpunkt
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Beobachtung je Endpunkt
 - Behandlungsdauer in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm
 - endpunktspezifische Beobachtungsdauern in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1;Q3 / Min; Max]) je Studienarm

Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Bitte übermitteln Sie für die o.g. Teilpopulationen zusätzlich Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn und zur Vorbehandlung zu Studienbeginn. Eine Übersicht der benötigten Angaben entnehmen Sie bitte der Tabelle in **Anhang A**.

Subgruppenanalysen

Bitte übermitteln Sie für die in Tabelle 1 angegebenen Endpunkte analoge Auswertungen zu folgenden Subgruppen:

- Alter (≥ 75 J vs. < 75 J)
- Geschlecht (m vs. w)

Anhang A

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Prasugrel |
|--|------------|-----------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| Studie ISAR-REACT5 | | |
| N | | |
| Alter [Jahre] | | |
| MW (SD) | | |
| ≥ 75, n (%) | | |
| Geschlecht [w / m], % | | |
| Gewicht < 60 kg, n (%) | | |
| Ethnie, n (%) | | |
| weiß | | |
| nicht weiß | | |
| NSTE-ACS, n (%) <i>[nur für die Teilpopulation NSTE-ACS anzugeben]</i> | | |
| NSTEMI | | |
| UA | | |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | |
| Diabetes | | |
| Raucherstatus | | |
| Bluthochdruck / arterielle Hypertonie | | |
| medizinische Vorgeschichte, n (%) | | |
| PCI | | |
| CABG | | |
| Stentimplantation | | |
| BMS | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| Gefäßerkrankungen in der Anamnese, n (%) | | |
| periphere Arterienerkrankung | | |
| Erkrankung der Wirbelsäulen- oder Halsschlagader | | |
| > 50 % Stenose der Koronararterie | | |
| chronisch stabile oder instabile Angina | | |
| Myokardinfarkt | | |
| Behandlungsstrategie, n (%) | | |
| PCI gesamt | | |
| BMS | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Prasugrel |
|--|------------|-----------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| DES | | |
| unbekannt | | |
| primäre PCI, n (%) | | |
| verzögerte PCI ^a , n (%) | | |
| CABG, n (%) | | |
| Fibrinolyse mit anschließender PCI, n (%) | | |
| Zeitpunkt der Verabreichung der Aufsättigungsdosis der Studienmedikation im Bezug zur Index-PCI, n (%) | | |
| vor PCI | | |
| während PCI | | |
| nach PCI | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur Randomisierung | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur 1. Dosis | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Symptombeginn bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Zeit [Stunden] von Ankunft im Krankenhaus bis zur PCI | | |
| MW (SD) | | |
| Median [Q1; Q3] | | |
| Median [Min; Max] <i>[alternativ, falls Q1;Q3 nicht verfügbar]</i> | | |
| Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung, n (%) | | |
| Vorbehandlung mit Clopidogrel | | |
| Begleitbehandlung mit Clopidogrel | | |

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | Prasugrel |
|---|------------|-----------|
| Charakteristika | | |
| Kategorie | | |
| <i>Weitere verfügbare Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung</i> | | |
| ... | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Therapieabbruch, n (%) | | |
| a. > 24 h zwischen Diagnose und PCI | | |
| BMS: Bare Metal Stent; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; DES: Drug Eluting Stent; LD: letale Dosis; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; NSTE-ACS: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung; UA: instabile Angina Pectoris; w: weiblich | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | | Prasugrel | | Ticagrelor vs. Prasugrel | | |
|---|------------|--|-----------|--|--------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie ISAR REACT5 | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | | |
| MACE ^a | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | | | | | | | |
| nicht tödlicher Schlaganfall | | | | | | | |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | | | | | |
| Myokardinfarkt ^b | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Schlaganfall ^c | | | | | | | |
| tödlich | | | | | | | |
| nicht tödlich | | | | | | | |
| Blutungen | | | | | | | |
| schwere Blutungen (BARC 3-5) | | | | | | | |
| klinisch relevante nicht schwere Blutungen (BARC 2) | | | | | | | |
| klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutungen (BARC 2-5) | | | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Ticagrelor | | Prasugrel | | Ticagrelor vs. Prasugrel | | |
|--|------------|---|-----------|---|--------------------------|-----------|--------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt b. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher MI; Patientinnen und Patienten, die mehrere Myokardinfarkte hatten werden nur einmal gezählt c. kombinierter Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall; Patientinnen und Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten werden nur einmal gezählt BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>major adverse cardiac events</i> ; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten | | | | | | | |

Tabelle 4: Ergebnisse (unerwünschte Ereignisse, dichotom)

| Studie | Ticagrelor | | | Prasugrel | | | Ticagrelor vs. Prasugrel | | |
|---|---|---|-----|---|---|-----|--------------------------|-----------|--------|
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis | | | | | |
| | N | n | (%) | N | n | (%) | RR | [95 %-KI] | p-Wert |
| Studie ISAR REACT5 | | | | | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | | | | | |
| Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) | | | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | | | | |

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 13, 2021>

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [260] – High specificity strategy

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | (clopidogrel* or prasugrel* or ticagrelor* or ((p2y12 or "p2y(12)") adj3 (antagonist* or inhibitor*))).mp. |
| 2 | Acute Coronary Syndrome/ or exp Angina, Unstable/ or exp Myocardial Infarction/ |
| 3 | (acute* adj1 coronar* adj1 syndrome*).ti,ab. |
| 4 | (angina* adj1 (unstable* or pectoris*)).ti,ab. |
| 5 | (myocardial* adj1 infarction*).ti,ab. |
| 6 | or/2-5 |
| 7 | Cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 8 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |
| 9 | meta analysis.pt. |
| 10 | or/7-9 |
| 11 | 10 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 12 | and/1,6,11 |
| 13 | 12 and (english or german).lg. |
| 14 | ..l/ 13 yr=2016-Current |

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|---|---|
| 1 | (clopidogrel* OR prasugrel* OR ticagrelor* OR ((p2y12 OR "p2y(12)") AND (antagonist* OR inhibitor*))) |
| 2 | "Acute Coronary Syndrome"[mh] |
| 3 | "Angina, Unstable"[mhe] |
| 4 | "Myocardial Infarction"[mhe] |
| 5 | ((acute* AND coronar* AND syndrome*) OR (angina* AND (unstable* or pectoris*)) OR (myocardial* AND infarction*)) |
| 6 | #5 OR #4 OR #3 OR #2 |
| 7 | #6 AND #1 |
| 8 | (((((acute* AND coronar* AND syndrome*) OR (angina* AND (unstable* or pectoris*)) OR (myocardial* AND infarction*))) OR ("Myocardial Infarction"[mhe]) OR ("Angina, Unstable"[mhe]) OR ("Acute Coronary Syndrome"[mh])) AND ((clopidogrel* OR prasugrel* OR ticagrelor* OR ((p2y12 OR "p2y(12)") AND (antagonist* OR inhibitor*)))))) |
| 9 | (((((acute* AND coronar* AND syndrome*) OR (angina* AND (unstable* or pectoris*)) OR (myocardial* AND infarction*))) OR ("Myocardial Infarction"[mhe]) OR ("Angina, Unstable"[mhe]) OR ("Acute Coronary Syndrome"[mh])) AND ((clopidogrel* OR prasugrel* OR ticagrelor* OR ((p2y12 OR "p2y(12)") AND (antagonist* OR inhibitor*)))))) FROM 2016 TO 2021 |

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October 15, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [261] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

| # | Searches |
|---|---|
| 1 | exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/ |
| 2 | exp Percutaneous Coronary Intervention/ |
| 3 | ((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab. |
| 4 | (percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | (clopidogrel* or prasugrel* or ticagrelor*).mp. |
| 7 | randomized controlled trial.pt. |
| 8 | controlled clinical trial.pt. |

| # | Searches |
|----|---|
| 9 | (randomized or placebo or randomly).ab. |
| 10 | clinical trials as topic.sh. |
| 11 | trial.ti. |
| 12 | or/7-11 |
| 13 | exp animals/ not humans.sh. |
| 14 | 12 not 13 |
| 15 | and/5-6,14 |
| 16 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 17 | hi.fs. or case report.mp. |
| 18 | or/16-17 |
| 19 | 15 not 18 |
| 20 | 19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations October 15, 2021

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | ((acute and coronary and syndrome*) or (myocardial and infarction)).ti,ab. |
| 2 | (percutaneous and coronary and intervention*).ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | (clopidogrel* or prasugrel* or ticagrelor*).mp. |
| 5 | (clinical trial* or random* or placebo).ti,ab. |
| 6 | trial.ti. |
| 7 | or/5-6 |
| 8 | and/3-4,7 |
| 9 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 10 | hi.fs. or case report.mp. |
| 11 | or/9-10 |
| 12 | 8 not 11 |
| 13 | 12 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 October 15

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [260] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | exp acute coronary syndrome/ |
| 2 | exp *heart infarction/ |
| 3 | *percutaneous coronary intervention/ |
| 4 | ((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab. |
| 5 | (percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab. |
| 6 | or/1-5 |
| 7 | *clopidogrel/ or *acetylsalicylic acid plus clopidogrel/ or *prasugrel/ or *ticagrelor/ |
| 8 | (clopidogrel* or prasugrel* or ticagrelor*).ti,ab. |
| 9 | or/7-8 |
| 10 | (random* or double-blind*).tw. |
| 11 | placebo*.mp. |
| 12 | or/10-11 |
| 13 | 6 and 9 and 12 |
| 14 | 13 not medline.cr. |
| 15 | 14 not (exp animal/ not exp human/) |
| 16 | 15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 17 | 16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg. |

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2021

| # | Searches |
|-----|---|
| #1 | [mh "Myocardial Infarction"] or [mh ^"Acute Coronary Syndrome"] |
| #2 | [mh "Percutaneous Coronary Intervention"] |
| #3 | ((acute NEAR/1 coronary NEAR/1 syndrome*) or (myocardial NEAR/1 infarction)):ti,ab |
| #4 | (percutaneous NEAR/1 coronary NEAR/1 intervention*):ti,ab |
| #5 | #1 or #2 or #3 or #4 |
| #6 | (clopidogrel* or prasugrel* or ticagrelor*):ti,ab,kw |
| #7 | #5 AND #6 |
| #8 | #7 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so |
| #9 | #8 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) |
| #10 | #9 in Trials |

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| Suchstrategie |
|--|
| (clopidogrel OR SC-25989C OR SC-25990C OR SR-25989 OR PCR-4099 OR prasugrel OR CS-747 OR LY-640315 OR ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie |
|--|
| clopidogrel* OR SC-25989C OR SC25989C OR SC-25990C OR SC25990C OR SR-25989 OR SR25989 OR PCR-4099 OR PCR4099 OR prasugrel* OR CS-747 OR CS747 OR LY-640315 OR LY640315 OR ticagrelor* OR AZD-6140 OR AZD6140 |

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| Suchstrategie |
|---|
| (clopidogrel OR SC-25989C OR SC25989C OR SC 25989C OR SC-25990C OR SC25990C OR SC 25990C OR SR-25989 OR SR25989 OR SR 25989 OR PCR-4099 OR PCR4099 OR PCR 4099 OR prasugrel OR CS-747 OR CS747 OR CS 747 OR LY-640315 OR LY640315 OR LY 640315 ticagrelor OR AZD-6140 OR AZD6140 OR AZD 6140) AND (acute coronary syndrome OR acute coronary syndrome OR acute coronary syndromes OR myocardial infarction OR myocardial infarctions) |

A7.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Zulassungsbehörden

EMA

URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

| Suchbegriffe |
|--------------|
| Clopidogrel |
| Prasugrel |
| Ticagrelor |

FDA

URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

| Suchbegriffe |
|--------------|
| Clopidogrel |
| Prasugrel |
| Ticagrelor |

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/>

| Suchbegriffe |
|--------------|
| Clopidogrel |
| Prasugrel |
| Ticagrelor |

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/>

| |
|---------------------|
| Suchbegriffe |
| Clopidogrel |
| Prasugrel |
| Ticagrelor |

A8 Deskriptive Ergebnisdarstellung

A8.1 Deskriptive Darstellung der Ergebnisse der Studien ISAR-REACT 5, PLATO und TRITON-TIMI 38

Nachfolgend werden die Ergebnisse der direkten Vergleiche der Studien PLATO, ISAR-REACT 5 und TRITON-TIMI 38 zu den Endpunkten Gesamtmortalität, MACE und schwere Blutungen für verschiedene Patientenpopulationen (zur Erläuterung siehe auch Kapitel 5) deskriptiv dargestellt.

Tabelle 21: deskriptive Ergebnisdarstellung: Gesamtmortalität (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Population | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel (PLATO) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studienpopulation) | 9333 | k. A. 399 (4,3) | 9291 | k. A. 506 (5,4) | 0,78 [0,69; 0,89]; >0,001 ^a |
| ACS + PCI ^b (Zulassungspopulation ^c) | | | k. A. | | 0,99 [0,77; 1,27]; 0,923 ^d |
| STEMI (Studienpopulation) | 3752 | k. A. 175 (4,7 ^e) | 3792 | k. A. 216 (5,7 ^e) | 0,82 [0,67; 1,00]; 0,05 ^a |
| STEMI + PCI (Zulassungspopulation ^c) | 2638 | k. A. 96 (3,6) | 2604 | k. A. 89 (3,4) | 1,07 [0,81; 1,43]; 0,624 ^a |
| NSTEMI / IA (Studienpopulation) | 5581 | k. A. 224 (4,0 ^e) | 5499 | k. A. 290 (5,3 ^e) | 0,76 [0,64; 0,90]; 0,002 ^a |
| NSTEMI / IA + PCI (Zulassungspopulation ^c) | 1383 | k. A. 26 (1,9) | 1370 | k. A. 34 (2,5) | 0,76 [0,45; 1,26]; 0,282 ^a |
| Ticagrelor vs. Prasugrel (ISAR-REACT 5) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studien- und Zulassungspopulation ^f) | 2012 | k. A. 90 (4,5 ^e) | 2006 | k. A. 73 (3,6 ^e) | 1,23 [0,91; 1,68] ^g ; k. A. |
| STEMI (Studien- und Zulassungspopulation ^f) | 833 | 0,38 [0,03; 11,27] 40 (4,9) | 820 | 0,97 [0,00; 11,76] 38 (4,7) | 1,05 [0,67; 1,64]; 0,827 ^h |
| NSTEMI / IA (Studien- und Zulassungspopulation ^f) | 1179 | 3,07 [0,01; 11,68] 50 (4,3) | 1186 | 1,20 [0,00; 11,35] 35 (3,0) | 1,43 [0,93; 2,21]; 0,103 ^h |

Tabelle 21: deskriptive Ergebnisdarstellung: Gesamtmortalität (mehrseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich |
|---|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| Prasugrel vs. Clopidogrel (TRITON-TIMI 38) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studienpopulation ⁱ) | 6813 | k. A. 188 (2,8) | 6795 | k. A. 197 (2,9) | 0,95 [0,78; 1,16]; 0,639 ^j |
| STEMI (Studienpopulation ⁱ) | 1769 | k. A. 58 (3,3) | 1765 | k. A. 76 (4,3) | 0,76 [0,54; 1,07]; 0,113 ^k |
| NSTEMI / IA (Studienpopulation ⁱ) | 5044 | k. A. 130 (2,6) | 5030 | k. A. 121 (2,4) | 1,08 [0,84; 1,38]; 0,563 ^k |
| <p><i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen</i></p> <p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>b. Aufgrund fehlender Angaben werden die Ergebnisse zu den Teilpopulationen STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI metaanalytisch zusammengefasst</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit zur Randomisierung geplanter invasiver Behandlung, ≤ 150 mg ASS als Erhaltungsdosis und ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese</p> <p>d. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. in der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant; weitere Anpassungen der Populationen an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe waren nicht notwendig; die Studienpopulation entspricht damit der Zulassungspopulation</p> <p>g. HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Zentrum und klinischer Präsentation (STEMI oder NSTEMI / IA)</p> <p>h. HR, KI, p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Zentrum</p> <p>i. in der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant (99 % aller Patientinnen und Patienten erhielt eine PCI); es erfolgte keine weitere Anpassung an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe</p> <p>j. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach NSTEMI / IA vs. STEMI</p> <p>k. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt</p> | | | | | |

Tabelle 22: deskriptive Ergebnisdarstellung: MACE (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Population Endpunkt | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel (PLATO) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studienpopulation) | | | | | |
| MACE ^a | 9333 | k. A. 864 (9,3) | 9291 | k. A. 1014 (10,9) | 0,84 [0,77; 0,92]; < 0,001 ^b |
| kardiovaskuläre Mortalität | 9333 | k. A. 353 (3,8) | 9291 | k. A. 442 (4,8) | 0,79 [0,69; 0,91]; 0,001 ^b |
| MI (tödlich und nicht tödlich; ohne stumme MI) | 9333 | k. A. 504 (5,4) | 9291 | k. A. 593 (6,4) | 0,84 [0,75; 0,95]; 0,005 ^b |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 9333 | k. A. 125 (1,3) | 9291 | k. A. 106 (1,1) | 1,17 [0,91; 1,52]; 0,225 ^b |
| ACS + PCI ^c (Zulassungspopulation ^d) | | | | | |
| MACE | | | k. A. | | 0,84 [0,72; 0,99]; 0,042 ^e |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | k. A. | | 1,00 [0,76; 1,31]; 0,984 ^e |
| MI (tödlich und nicht tödlich) | | | k. A. | | 0,70 [0,57; 0,86]; < 0,001 ^e |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | | | k. A. | | 1,59 [0,93; 2,71]; 0,092 ^e |
| STEMI (Studienpopulation) | | | | | |
| MACE ^a | 3752 | k. A. 331 (8,8 ^f) | 3792 | k. A. 384 (10,1 ^f) | 0,87 [0,75; 1,01]; 0,07 ^b |
| kardiovaskuläre Mortalität | 3752 | k. A. 159 (4,5) | 3792 | k. A. 195 (5,5) | 0,83 [0,67; 1,02]; 0,07 ^b |
| MI (tödlich und nicht tödlich; ohne stumme MI) | 3752 | k. A. 159 (4,7) | 3792 | k. A. 201 (5,8) | 0,80 [0,65; 0,98]; 0,03 ^b |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 3752 | k. A. 56 (1,7) | 3792 | k. A. 35 (1,0) | 1,63 [1,07; 2,48]; 0,02 ^b |
| STEMI + PCI (Zulassungspopulation ^d) | | | | | |
| MACE ^g | 2638 | k. A. 178 (6,7) | 2604 | k. A. 189 (7,3) | 0,94 [0,76; 1,15]; 0,529 ^b |
| kardiovaskuläre Mortalität | 2638 | k. A. 87 (3,3) | 2604 | k. A. 78 (3,0) | 1,11 [0,82; 1,51]; 0,502 ^b |

Tabelle 22: deskriptive Ergebnisdarstellung: MACE (mehreseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Population Endpunkt | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|-------------------|--|-------------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| MI (tödlich und nicht tödlich) | 2638 | k. A. 83 (3,1) | 2604 | k. A. 114 (4,4) | 0,72 [0,54; 0,96]; 0,024 ^b |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 2638 | k. A. 29 (1,1) | 2604 | k. A. 13 (0.5%) | 2,23 [1,16; 4,29]; 0,016 ^b |
| NSTEMI / IA (Studienpopulation) | | | | | |
| MACE ^a | 5581 ^h | k. A. 533 (9,6 ⁱ) | 5499 ^h | k. A. 630 (11,5 ⁱ) | 0,83 [0,74; 0,93]; 0,001 ^b |
| kardiovaskuläre Mortalität | 5581 ^h | k. A. 194 (3,5 ⁱ) | 5499 ^h | k. A. 247 (4,5 ⁱ) | 0,77 [0,64; 0,93]; 0,007 ^b |
| MI (tödlich und nicht tödlich; ohne stumme MI) | 5581 ^h | k. A. 345 (6,2 ⁱ) | 5499 ^h | k. A. 392 (7,1 ⁱ) | 0,86 [0,74; 0,99]; 0,042 ^b |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 5581 ^h | k. A. 69 (1,2 ⁱ) | 5499 ^h | k. A. 71 (1,3 ⁱ) | 0,95 [0,69; 1,33]; 0,79 ^b |
| NSTEMI / IA + PCI (Zulassungspopulation ^d) | | | | | |
| MACE ^e | 1383 | k. A. 94 (6,8) | 1370 | k. A. 132 (9,6) | 0,70 [0,53; 0,91]; 0,007 ^b |
| kardiovaskuläre Mortalität | 1383 | k. A. 19 (1,4) | 1370 | k. A. 28 (2,0) | 0,67 [0,37; 1,20]; 0,179 ^b |
| MI (tödlich und nicht tödlich) | 1383 | k. A. 72 (5,2) | 1370 | k. A. 105 (7,7) | 0,67 [0,50; 0,91]; 0,009 ^b |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 1383 | k. A. 8 (0,6) | 1370 | k. A. 10 (0,7) | 0,79 [0,31; 2,01]; 0,622 ^b |
| Ticagrelor vs. Prasugrel (ISAR-REACT 5) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation ^j (Studien- und Zulassungspopulation ^k) | | | | | |
| MACE ^e | | | k. A. | | 1,32 [1,04; 1,67]; 0,023 ^e |
| kardiovaskuläre Mortalität | | | k. A. | | 1,06 [0,74; 1,51]; 0,755 ^e |
| MI (tödlich und nicht tödlich) | | | k. A. | | 1,63 [1,18; 2,25]; 0,003 ^e |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | | | k. A. | | 1,19 [0,64; 2,21]; 0,579 ^e |
| STEMI (Studien- und Zulassungspopulation ^k) | | | | | |

Tabelle 22: deskriptive Ergebnisdarstellung: MACE (mehreseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Population Endpunkt | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich |
|--|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert |
| MACE ^e | 833 | 0,43 [0,00; 9,35] 75 (9,0 ^f) | 820 | 0,93 [0,00; 11,67] 59 (7,2 ^f) | 1,28 [0,91; 1,81]; 0,150 ^l |
| kardiovaskuläre Mortalität | 833 | 0,27 [0,03; 8,04] 29 (3,5) | 820 | 0,93 [0,00; 11,80] 33 (4,1) | 0,87 [0,53; 1,44]; 0,597 ^l |
| MI (tödlich und nicht tödlich) | 833 | 1,47 [0,00; 10,12] 44 (5,3) | 820 | 1,67 [0,00; 11,27] 23 (2,8) | 1,95 [1,18; 3,23]; 0,01 ^l |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 833 | 0,27 [0,03; 5,57] 11 (1,3) | 820 | 0,30 [0,00; 3,10] 8 (1,0) | 1,41 [0,57; 3,50]; 0,461 ^l |
| NSTEMI / IA (Studien- und Zulassungspopulation ^k) | | | | | |
| MACE ^e | 1179 | 1,75 [0,00; 11,70] 86 (7,3 ^f) | 1186 | 1,50 [0,00; 11,28] 65 (5,5 ^f) | 1,35 [0,97; 1,86]; 0,071 ^l |
| kardiovaskuläre Mortalität | 1179 | 3,07 [0,00; 11,81] 34 (2,9) | 1186 | 1,07 [0,02; 10,43] 26 (2,2) | 1,30 [0,78; 2,17]; 0,31 ^l |
| MI (tödlich und nicht tödlich) | 1179 | 1,60 [0,00; 11,66] 52 (4,5) | 1186 | 2,73 [0,00; 11,30] 37 (3,2) | 1,43 [0,94; 2,19]; 0,094 ^l |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 1179 | 0,57 [0,00; 7,94] 11 (0,9) | 1186 | 0,51 [0,03; 8,09] 11 (0,9) | 1,03 [0,44; 2,37]; 0,951 ^l |
| Prasugrel vs. Clopidogrel (TRITON-TIMI 38) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studienpopulation ^m) | | | | | |
| MACE ⁿ | 6813 | k. A. 643 (9,4) | 6795 | k. A. 781 (11,5) | 0,81 [0,73; 0,90]; < 0,001 ^o |
| kardiovaskuläre Mortalität | 6813 | k. A. 133 (2,0) | 6795 | k. A. 150 (2,2) | 0,89 [0,70; 1,12]; 0,307 ^p |
| nicht tödlicher MI | 6813 | k. A. 475 (7,0) | 6795 | k. A. 620 (9,1) | 0,76 [0,67; 0,85]; < 0,001 ^p |
| nicht tödlicher Schlaganfall | 6813 | k. A. 61 (0,9) | 6795 | k. A. 60 (0,9) | 1,02 [0,71; 1,45]; 0,930 ^p |
| STEMI (Studienpopulation ^m) | | | | | |
| MACE ⁿ | 1769 | k. A. 174 (9,8) | 1765 | k. A. 216 (12,2) | 0,79 [0,65; 0,97]; 0,019 ^q |
| kardiovaskuläre Mortalität | 1769 | k. A. 43 (2,4) | 1765 | k. A. 58 (3,39) | 0,74 [0,50; 1,09]; 0,129 ^r |

Tabelle 22: deskriptive Ergebnisdarstellung: MACE (mehreseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Population Endpunkt | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| nicht tödlicher MI | 1769 | k. A. 118 (6,7) | 1765 | k. A. 156 (8,8) | 0,75 [0,59; 0,95]; 0,016 ^r |
| nicht tödlicher Schlaganfall | 1769 | k. A. 21 (1,2) | 1765 | k. A. 19 (1,1) | 1,10 [0,59; 2,04]; 0,770 ^r |
| NSTEMI / IA (Studienpopulation ^m) | | | | | |
| MACE ⁿ | 5044 | k. A. 469 (9,3) | 5030 | k. A. 565 (11,2) | 0,82 [0,73; 0,93]; 0,002 ^q |
| kardiovaskuläre Mortalität | 5044 | k. A. 90 (1,8) | 5030 | k. A. 92 (1,8) | 0,98 [0,73; 1,31]; 0,885 ^r |
| nicht tödlicher MI | 5044 | k. A. 357 (7,1) | 5030 | k. A. 464 (9,2) | 0,76 [0,66; 0,87]; < 0,001 ^r |
| nicht tödlicher Schlaganfall | 5044 | k. A. 40 (0,8) | 5030 | k. A. 41 (0,8) | 0,98 [0,63; 1,51]; 0,922 ^r |
| <p><i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen</i></p> <p>a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich; ohne stumme Myokardinfarkte) oder Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)</p> <p>b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>c. Aufgrund fehlender Angaben werden die Ergebnisse zu den Teilpopulationen STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI metanalytisch zusammengefasst</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit zur Randomisierung geplanter invasiver Behandlung, ≤ 150 mg ASS als Erhaltungsdosis und ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese</p> <p>e. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) oder Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)</p> <p>h. Angaben zu randomisierten Patientinnen und Patienten; Auswertungen könnten auf anderen Zahlen beruhen</p> <p>i. eigene Berechnung; bezogen auf randomisierte Patientinnen und Patienten</p> <p>j. Aufgrund fehlender Angaben werden die Ergebnisse zu den Teilpopulationen STEMI und NSTEMI / IA metanalytisch zusammengefasst</p> <p>k. in der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant; weitere Anpassungen der Populationen an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe waren nicht notwendig; die Studienpopulation entspricht damit der Zulassungspopulation</p> <p>l. HR, KI, p-wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Zentrum</p> <p>m. in der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant (99 % aller Patientinnen und Patienten erhielt eine PCI); es erfolgte keine weitere Anpassung an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe</p> | | | | | |

Tabelle 22: deskriptive Ergebnisdarstellung: MACE (mehrseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Population Endpunkt | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| <p>n. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>o. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: 2-seitiger Gehan-Wilcoxon Test, jeweils stratifiziert nach NSTEMI / IA vs. STEMI</p> <p>p. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach NSTEMI / IA vs. STEMI</p> <p>q. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: 2-seitiger Gehan-Wilcoxon Test</p> <p>r. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt</p> | | | | | |

Tabelle 23: deskriptive Ergebnisdarstellung: schwere Blutungen (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich |
|--|-----------------------|--|-----------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| Endpunkt Population | | | | | HR [95 %-KI]; p-Wert |
| Ticagrelor vs. Clopidogrel (PLATO) | | | | | |
| schwere Blutungen (PLATO Major Blutungen^a) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studienpopulation) | 9235 | k. A. 961 (10,4) | 918 6 | k. A. 929 (10,1) | 1,04 [0,95; 1,13]; 0,434 ^b |
| ACS + PCI (Zulassungspopulation ^c) | keine Daten verfügbar | | | | |
| STEMI (Studienpopulation) | 3719 | k. A. 301 (8,1 ^d) | 375 2 | k. A. 311 (8,3 ^d) | 0,98 [0,83; 1,14]; 0,76 ^b |
| STEMI + PCI (Zulassungspopulation ^c) | keine Daten verfügbar | | | | |
| NSTEMI / IA (Studienpopulation) | 5516 | k. A. 660 (12,0 ^d) | 543 4 | k. A. 618 (11,4 ^d) | 1,07 [0,95; 1,19]; 0,26 ^b |
| NSTEMI / IA + PCI (Zulassungspopulation ^c) | keine Daten verfügbar | | | | |
| Ticagrelor vs. Prasugrel (ISAR-REACT 5) | | | | | |
| Blutungen (BARC Typ 3-5^e) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studien- und Zulassungspopulation ^f) | 1989 | k. A. 95 (4,8 ^d) | 177 3 | k. A. 80 (4,5 ^d) | 1,12 [0,83; 1,51]; 0,46 ^g |
| STEMI (Studien- und Zulassungspopulation ^f) | 833 | 0,20 [0,00; 9,37] 51 (6,2) | 820 46 (5,6) | 0,12 [0,00; 8,79] 46 (5,6) | 1,11 [0,74; 1,65]; 0,609 ^h |
| NSTEMI / IA (Studien- und Zulassungspopulation ^f) | 1179 | 0,50 [0,00; 10,09] 64 (5,5) | 118 6 | 0,53 [0,00; 10,27] 65 (5,6) | 0,98 [0,69; 1,38]; 0,904 ^h |
| Prasugrel vs. Clopidogrel (TRITON-TIMI 38) | | | | | |
| schwere Blutungen (Nicht mit CABG verbundene TIMI Major oder Minor Blutungenⁱ) | | | | | |
| ACS, Gesamtpopulation (Studienpopulation ^j) | 6741 | k. A. 303 (4,49) | 671 6 | k. A. 231 (3,44) | 1,31 [1,11; 1,56]; 0,002 ^k |
| STEMI (Studienpopulation ^j) | 1740 | k. A. 83 (4,77) | 173 6 | k. A. 77 (4,44) | 1,08 [0,79; 1,47]; 0,649 ^l |
| NSTEMI / IA (Studienpopulation ^j) | 5001 | k. A. 220 (4,40) | 498 0 | k. A. 154 (3,09) | 1,43 [1,17; 1,76]; < 0,001 ^l |

Tabelle 23: deskriptive Ergebnisdarstellung: schwere Blutungen (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich |
|---|--------------|--|-----------|--|-------------------------------|
| Endpunkt Population | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert |
| <i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen</i> | | | | | |
| a. PLATO Major Blutungen: tödliche / lebensbedrohliche Blutung oder andere schwere Blutung | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▫ tödliche / lebensbedrohliche Blutung – Blutungsereignisse, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: tödliche Blutung, intrakranielle Blutung, intraperikardiale Blutung mit kardialer Tamponade, hypovolämischer Schock oder schwere Hypotonie aufgrund von Blutungen, die mit Vasopressoren / inotropen Substanzen oder einer Operation behandelt werden mussten, Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobinwert nicht verfügbar war), Transfusion von 4 oder mehr Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten) aufgrund von Blutungen ▫ andere schwere Blutung – Blutungsereignisse, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: Blutung, die zu erheblicher Behinderung führt (z. B. intraokular mit andauerndem Verlust der Sehkraft), klinisch offensichtliche oder sichtbare Blutung, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Werts um 3–5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um 9 % bis < 15 %, sofern der Hämoglobinwert nicht verfügbar war), Blutungen, die eine Transfusion von 2–3 Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate) erforderlich machten | | | | | |
| b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell | | | | | |
| c. Patientinnen und Patienten mit zur Randomisierung geplanter invasiver Behandlung, ≤ 150 mg ASS als Erhaltungsdosis und ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese | | | | | |
| d. eigene Berechnung | | | | | |
| e. BARC Typ 3–5 Blutungen: | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▫ <u>Typ 3</u>: Typ 3a: offensichtliche Blutung und Abfall des Hämoglobin-Werts um 3 g/dl bis < 5 g/dl (unter der Voraussetzung, dass der Abfall des Hämoglobin-Werts auf eine Blutung zurückzuführen ist), jegliche Transfusion für eine offensichtliche Blutung; Typ 3b: offensichtliche Blutung und Abfall des Hämoglobin-Werts ≥ 5 g/dl (unter der Voraussetzung, dass der Abfall des Hämoglobin-Werts auf eine Blutung zurückzuführen ist), kardiale Tamponade, Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff benötigen um unter Kontrolle gebracht zu werden (ausgenommen sind dentale, nasale, die Haut und Hämorrhoiden betreffende Eingriffe), Blutungen, die die intravenöse Verabreichung von vasoaktiven Agentien notwendig macht; Typ 3c: intrakranielle Blutungen (exklusive Mikroblutungen oder hämorrhagische Transformation, inklusive intraspinale Blutungen), durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion bestätigte Unterkategorien, intraokulare Blutung, die die Sicht beeinträchtigt; ▫ <u>Typ 4 (Blutungen, die mit einer CABG verbunden sind)</u>: perioperative, intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden, erneute Operation nach Verschluss der Sternotomie um eine Blutung zu kontrollieren, Transfusion von ≥ 5 U Vollblut oder Erythrozytenkonzent innerhalb einer 48-Stunden Periode, Abfluss von ≥ 2 l aus der Thoraxdrainage innerhalb einer 24-Stunden Periode ▫ <u>Typ 5 (tödliche Blutungen)</u>: Typ 5a: voraussichtlich tödliche Blutung; keine Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung, aber klinisch wahrscheinlich; Typ 5b: eindeutig tödliche Blutungen, offensichtliche Blutungen oder bestätigt durch Autopsie oder Bildgebung | | | | | |
| f. in der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant; weitere Anpassungen der Populationen an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe waren nicht notwendig; die Studienpopulation entspricht damit der Zulassungspopulation | | | | | |

Tabelle 23: deskriptive Ergebnisdarstellung: schwere Blutungen (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleich jeweils plus ASS (Studie) Endpunkt Population | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--------------|--|-----------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| g. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Zentrum und klinischer Präsentation (STEMI oder NSTEMI / IA) | | | | | |
| h. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Zentrum | | | | | |
| i. TIMI Major oder TIMI Minor Blutung, die nicht mit einem CABG verbunden ist: | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▫ TIMI Major Blutung, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: jede intrakranielle Blutung, oder klinisch offensichtliche Zeichen für eine Blutung, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Werts um ≥ 5 g/dl (oder des Hämotokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobinwert nicht verfügbar war) assoziiert war, oder tödliche Blutung (Blutungsereignis, das innerhalb von 7 Tagen unmittelbar zum Tod führte) ▫ TIMI Minor Blutung: klinisch offensichtliche Zeichen für eine Blutung (auch aus Bildgebung), die mit einem Abfall des Hämoglobin-Werts um 3 g/dl bis < 5 g/dl (oder des Hämotokrit-Wertes um 9 % bis < 15 %, sofern der Hämoglobinwert nicht verfügbar war) assoziiert war | | | | | |
| j. in der Studie war für alle Patientinnen und Patienten zur Randomisierung eine invasive Behandlung geplant (99 % aller Patientinnen und Patienten erhielt eine PCI); es erfolgte keine weitere Anpassung an die Zulassungen der 3 Wirkstoffe | | | | | |
| k. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach NSTEMI / IA vs. STEMI | | | | | |
| l. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert | | | | | |
| ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; BARC: Bleeding Academic Research Consortium; CABG: Koronararterienbypass; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PLATO: Platelet inhibition and patient Outcomes; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction | | | | | |

A8.2 Deskriptive Darstellung der Ergebnisse einer explorativ durchgeführten NMA

Basierend auf den in Abschnitt A8.1 deskriptiv dargestellten Ergebnissen zu den Endpunkten Gesamtmortalität, MACE und schwere Blutungen der direkten Vergleiche der Studien PLATO, ISAR-REACT 5 und TRITON-TIMI 38 wurden explorativ NMAs für die jeweiligen Patientenpopulationen (siehe Kapitel 5) berechnet.

Tabelle 24: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zum Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

| Vergleiche (jeweils plus ASS) ^a | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] |
|---|--|--------------------------|--|--------------------------|
| | ACS^c | | ACS +PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,23 [0,91; 1,68] | 1,04 [0,71; 1,54] | 1,23 [0,91; 1,68] | 1,14 [0,91; 1,42] |
| Clopidogrel | 0,78 [0,69; 0,89] | 0,87 [0,61; 1,25] | 0,99 [0,77; 1,27] | 1,04 [0,85; 1,28] |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,81 [0,60; 1,10] ^e | 0,96 [0,65; 1,41] | 0,81 [0,60; 1,10] ^e | 0,88 [0,71; 1,10] |
| Clopidogrel | 0,95 [0,78; 1,16] | 0,84 [0,58; 1,21] | 0,95 [0,78; 1,16] | 0,92 [0,77; 1,10] |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,28 [1,12; 1,45] ^e | 1,15 [0,80; 1,63] | 1,01 [0,79; 1,30] ^e | 0,96 [0,78; 1,18] |
| Prasugrel | 1,05 [0,86; 1,28] ^e | 1,20 [0,83; 1,73] | 1,05 [0,86; 1,28] ^e | 1,09 [0,91; 1,30] |
| | STEMI^c | | STEMI +PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,05 [0,67; 1,64] | 1,07 [0,79; 1,43] | 1,05 [0,67; 1,64] | 1,22 [0,89; 1,67] |
| <i>Clopidogrel</i> | <i>0,82 [0,67; 1,00]</i> | <i>0,82 [0,68; 0,99]</i> | <i>1,07 [0,81; 1,43]</i> | <i>1,01 [0,78; 1,30]</i> |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,95 [0,61; 1,49] ^e | 0,94 [0,70; 1,26] | 0,95 [0,61; 1,49] ^e | 0,82 [0,60; 1,13] |
| <i>Clopidogrel</i> | <i>0,76 [0,54; 1,07]</i> | <i>0,77 [0,58; 1,02]</i> | <i>0,76 [0,54; 1,07]</i> | <i>0,83 [0,62; 1,10]</i> |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| <i>Ticagrelor</i> | <i>1,22 [1,00; 1,49]^e</i> | <i>1,22 [1,01; 1,48]</i> | <i>0,93 [0,70; 1,23]^e</i> | <i>0,99 [0,77; 1,28]</i> |
| <i>Prasugrel</i> | <i>1,32 [0,93; 1,85]^e</i> | <i>1,30 [0,99; 1,73]</i> | <i>1,32 [0,93; 1,85]^e</i> | <i>1,21 [0,91; 1,61]</i> |
| | NSTEMI / IA^c | | NSTEMI / IA +PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,43 [0,93; 2,21] | 1,09 [0,55; 2,14] | 1,43 [0,93; 2,21] | 1,12 [0,58; 2,17] |
| Clopidogrel | 0,76 [0,64; 0,90] | 0,94 [0,50; 1,78] | 0,76 [0,45; 1,26] | 1,00 [0,51; 1,96] |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,70 [0,45; 1,08] ^e | 0,92 [0,47; 1,80] | 0,70 [0,45; 1,08] ^e | 0,89 [0,46; 1,72] |
| Clopidogrel | 1,08 [0,84; 1,38] | 0,86 [0,45; 1,65] | 1,08 [0,84; 1,38] | 0,89 [0,48; 1,65] |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,32 [1,11; 1,56] ^e | 1,06 [0,56; 2,01] | 1,32 [0,79; 2,22] ^e | 1,00 [0,51; 1,97] |
| Prasugrel | 0,93 [0,72; 1,19] ^e | 1,16 [0,61; 2,21] | 0,93 [0,72; 1,19] ^e | 1,13 [0,61; 2,10] |

Tabelle 24: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zum Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

| Vergleiche (jeweils plus ASS) ^a | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] |
|---|--|---------------------|--|---------------------|
| <i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen</i> | | | | |
| a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt | | | | |
| b. Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben zu Ergebnissen auf Studienebene, siehe Tabelle 21 | | | | |
| c. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit klinischer Präsentation ACS, STEMI oder NSTEMI / IA | | | | |
| d. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit klinischer Präsentation ACS, STEMI oder NSTEMI / IA, für die bei Randomisierung eine invasive Behandlung (PCI) geplant war; für weitere zulassungsbedingte Anpassungen der eingehenden Patientenpopulationen siehe Kapitel 5 | | | | |
| e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung | | | | |
| ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | | | |

Tabelle 25: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zum MACE

| Vergleiche (jeweils plus ASS) ^a | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] |
|---|--|---------------------|--|---------------------|
| | ACS^c | | ACS + PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,32 [1,04; 1,67] | 1,18 [0,93; 1,49] | 1,32 [1,04; 1,67] | 1,19 [0,94; 1,50] |
| Clopidogrel | 0,84 [0,77; 0,92] | 0,89 [0,73; 1,10] | 0,84 [0,72; 0,99] | 0,91 [0,73; 1,13] |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,76 [0,60; 0,96] ^e | 0,85 [0,67; 1,08] | 0,76 [0,60; 0,96] ^e | 0,84 [0,67; 1,07] |
| Clopidogrel | 0,81 [0,73; 0,90] | 0,76 [0,62; 0,94] | 0,81 [0,73; 0,90] | 0,76 [0,62; 0,94] |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,19 [1,09; 1,30] ^e | 1,12 [0,91; 1,38] | 1,19 [1,01; 1,39] ^e | 1,10 [0,89; 1,37] |
| Prasugrel | 1,23 [1,11; 1,37] ^e | 1,32 [1,07; 1,63] | 1,23 [1,11; 1,37] ^e | 1,31 [1,07; 1,60] |
| | STEMI^c | | STEMI + PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,28 [0,91; 1,81] | 1,16 [0,95; 1,42] | 1,28 [0,91; 1,81] | 1,23 [0,98; 1,53] |
| Clopidogrel | 0,87 [0,75; 1,01] | 0,89 [0,77; 1,02] | 0,94 [0,76; 1,15] | 0,95 [0,79; 1,15] |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,78 [0,55; 1,10] ^e | 0,86 [0,70; 1,06] | 0,78 [0,55; 1,10] ^e | 0,82 [0,65; 1,02] |
| Clopidogrel | 0,79 [0,65; 0,97] | 0,76 [0,64; 0,91] | 0,79 [0,65; 0,97] | 0,78 [0,65; 0,93] |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,15 [0,99; 1,33] ^e | 1,13 [0,98; 1,30] | 1,06 [0,87; 1,32] ^e | 1,05 [0,87; 1,26] |
| Prasugrel | 1,27 [1,03; 1,54] ^e | 1,31 [1,10; 1,56] | 1,27 [1,03; 1,54] ^e | 1,28 [1,07; 1,54] |
| | NSTEMI / IA^c | | NSTEMI / IA + PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,35 [0,97; 1,86] | 1,16 [0,88; 1,54] | 1,35 [0,97; 1,86] | 1,13 [0,73; 1,75] |
| Clopidogrel | 0,83 [0,74; 0,93] | 0,89 [0,70; 1,13] | 0,70 [0,53; 0,91] | 0,82 [0,53; 1,26] |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,74 [0,54; 1,03] ^e | 0,86 [0,65; 1,14] | 0,74 [0,54; 1,03] ^e | 0,88 [0,57; 1,37] |
| Clopidogrel | 0,82 [0,73; 0,93] | 0,77 [0,60; 0,97] | 0,82 [0,73; 0,93] | 0,72 [0,49; 1,08] |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,20 [1,08; 1,35] ^e | 1,13 [0,89; 1,43] | 1,43 [1,10; 1,89] ^e | 1,22 [0,80; 1,87] |
| Prasugrel | 1,22 [1,08; 1,37] ^e | 1,31 [1,03; 1,66] | 1,22 [1,08; 1,37] ^e | 1,38 [0,93; 2,06] |
| <i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen</i> | | | | |
| a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt | | | | |
| b. Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben zu Ergebnissen auf Studienebene, siehe Tabelle 22 | | | | |
| c. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit klinischer Präsentation ACS, STEMI oder NSTEMI / IA | | | | |
| d. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit klinischer Präsentation ACS, STEMI oder NSTEMI / IA, für die bei Randomisierung eine invasive Behandlung (PCI) geplant war; für weitere zulassungsbedingte Anpassungen der eingehenden Patientenpopulationen siehe Kapitel 5 | | | | |
| e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung | | | | |
| ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | | | |

Tabelle 26: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zu schweren Blutungen (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleiche (jeweils plus ASS) ^a | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] | Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^b | NMA HR [95 %-KI] |
|--|---|-------------------|---|------------------|
| | ACS^c | | ACS + PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,12 [0,83; 1,51] | 0,96 [0,69; 1,35] | 1,12 [0,83; 1,51] | - ^e |
| Clopidogrel | 1,04 [0,95; 1,13] | 1,14 [0,85; 1,53] | - ^f | - ^e |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,89 [0,66; 1,20] ^g | 1,04 [0,74; 1,45] | 0,89 [0,66; 1,20] ^g | - ^e |
| Clopidogrel | 1,31 [1,11; 1,56] | 1,18 [0,86; 1,61] | 1,31 [1,11; 1,56] | - ^e |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,96 [0,88; 1,05] ^g | 0,88 [0,66; 1,18] | - ^f | - ^e |
| Prasugrel | 0,76 [0,64; 0,90] ^g | 0,85 [0,62; 1,16] | 0,76 [0,64; 0,90] ^g | - ^e |
| | STEMI^c | | STEMI + PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 1,11 [0,74; 1,65] | 0,99 [0,76; 1,29] | 1,11 [0,74; 1,65] | - ^e |
| Clopidogrel | 0,98 [0,83; 1,14] | 1,00 [0,86; 1,16] | - ^f | - ^e |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,90 [0,61; 1,35] ^g | 1,01 [0,78; 1,31] | 0,90 [0,61; 1,35] ^g | - ^e |
| Clopidogrel | 1,08 [0,79; 1,47] | 1,01 [0,78; 1,30] | 1,08 [0,79; 1,47] | - ^e |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,02 [0,88; 1,20] ^g | 1,00 [0,86; 1,17] | - ^f | - ^e |
| Prasugrel | 0,93 [0,68; 1,27] ^g | 0,99 [0,77; 1,28] | 0,93 [0,68; 1,27] ^g | - ^e |
| | NSTEMI^c | | NSTEMI / IA + PCI^d | |
| Ticagrelor vs. | | | | |
| Prasugrel | 0,98 [0,69; 1,38] | 0,84 [0,65; 1,10] | 0,98 [0,69; 1,38] | - ^e |
| Clopidogrel | 1,07 [0,95; 1,19] | 1,12 [0,92; 1,37] | - ^f | - ^e |
| Prasugrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 1,02 [0,72; 1,45] ^g | 1,19 [0,91; 1,54] | 1,02 [0,72; 1,45] ^g | - ^e |
| Clopidogrel | 1,43 [1,17; 1,76] | 1,33 [1,05; 1,68] | 1,43 [1,17; 1,76] | - ^e |
| Clopidogrel vs. | | | | |
| Ticagrelor | 0,93 [0,84; 1,05] ^g | 0,89 [0,73; 1,09] | - ^f | - ^e |
| Prasugrel | 0,70 [0,57; 0,85] ^g | 0,75 [0,59; 0,95] | 0,70 [0,57; 0,85] ^g | - ^e |
| <i>kursiv: Clopidogrel ist für Patientinnen und Patienten mit STEMI und PCI nicht zugelassen</i> | | | | |
| a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt | | | | |
| b. Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben zu Ergebnissen auf Studienebene, siehe Tabelle 23 | | | | |
| c. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit klinischer Präsentation ACS, STEMI oder NSTEMI / IA | | | | |
| d. alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit klinischer Präsentation ACS, STEMI oder NSTEMI / IA, für die bei Randomisierung eine invasive Behandlung (PCI) geplant war; für weitere zulassungsbedingte Anpassungen der eingehenden Patientenpopulationen siehe Kapitel 5 | | | | |
| e. NMA aufgrund fehlender Daten nicht durchführbar | | | | |
| f. keine verfügbaren Daten | | | | |
| g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung | | | | |

Tabelle 26: Darstellung der Ergebnisse der explorativ durchgeführten NMAs der Wirkstoffe untereinander zu schweren Blutungen (mehrsseitige Tabelle)

| Vergleiche (jeweils plus ASS)^a | Direkter Vergleich HR [95%-KI]^b | NMA HR [95 %-KI] | Direkter Vergleich HR [95%-KI]^b | NMA HR [95 %-KI] |
|--|---|-----------------------------|---|-----------------------------|
| ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; IA: instabile Angina Pectoris; KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | | | |

A9 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020e. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Rauch, Bernhard | ja | ja | ja | ja | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020e) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?