

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ticagrelor (Brilique®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 Kodierung A

Akutes Koronarsyndrom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2011

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 10 |
| Abkürzungsverzeichnis | 11 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 13 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 14 |
| 4.2 Methodik..... | 22 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 22 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 24 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 26 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 26 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 26 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 28 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 29 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 31 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 35 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 35 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 36 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 38 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 39 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 40 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 43 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 46 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 47 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 47 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 47 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 49 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 53 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 57 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 63 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 64 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkt Kombinerter Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ - RCT..... | 65 |
| 4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität - RCT..... | 68 |
| 4.3.1.3.1.2 Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität - RCT..... | 69 |
| 4.3.1.3.1.3 Endpunkt Myokardinfarkt - RCT..... | 70 |
| 4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schlaganfall - RCT..... | 71 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.5 | Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ – RCT | 72 |
| 4.3.1.3.1.6 | Endpunkt Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache – RCT | 74 |
| 4.3.1.3.1.7 | Endpunkt Blutung– RCT | 75 |
| 4.3.1.3.1.8 | Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT | 79 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT | 84 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 113 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 115 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 115 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 116 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 122 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 130 |
| 4.3.2.1.3.1 | Kombinierter Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall – indirekte Vergleiche aus RCT | 132 |
| 4.3.2.1.3.2 | Endpunkt Gesamtmortalität - indirekte Vergleiche aus RCT – indirekte Vergleiche aus RCT | 136 |
| 4.3.2.1.3.3 | Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität - indirekte Vergleiche aus RCT | 138 |
| 4.3.2.1.3.4 | Endpunkt Myokardinfarkt - indirekte Vergleiche aus RCT | 139 |
| 4.3.2.1.3.5 | Endpunkt Schlaganfall – indirekte Vergleiche aus RCT | 141 |
| 4.3.2.1.3.6 | Endpunkt Schwere Blutungsereignisse - indirekte Vergleiche aus RCT | 143 |
| 4.3.2.1.3.7 | Endpunkt „Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT | 145 |
| 4.3.2.1.3.8 | Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT | 147 |
| 4.3.2.1.3.9 | Endpunkt „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT..... | 148 |
| 4.3.2.1.3.10 | Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT..... | 151 |
| 4.3.2.1.3.11 | Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“ indirekte Vergleiche aus RCT..... | 152 |
| 4.3.2.1.3.12 | Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT | 154 |
| 4.3.2.1.3.13 | Endpunkt „Gesamtrate Neoplasien“ - indirekte Vergleiche aus RCT | 155 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 161 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 161 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 162 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 162 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 162 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 163 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 164 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 164 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 164 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 164 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 164 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 165 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen..... | 165 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 166 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 166 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 166 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 168 |
| 4.4.4 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.... | 170 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 171 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 171 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 171 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 171 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 172 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 173 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 177 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 183 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | | 191 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund | | 193 |
| Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien | | 196 |
| Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien..... | | 197 |
| Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT..... | | 198 |
| Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 212 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 48 |
| Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 49 |
| Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 54 |
| Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59 |
| Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59 |
| Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-10: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) | 66 |
| Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-12: Ergebnisse für Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Kombinationsendpunkt "Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall" in der D5130C05262(PLATO) in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer | 67 |
| Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ | 68 |
| Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 68 |
| Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 68 |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ | 69 |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung von Myokardinfarkt | 70 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 71 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall“ | 71 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 71 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 72 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ | 72 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 72 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den den Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ | 74 |
| Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 74 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 74 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Blutung“ | 75 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 76 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 77 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ | 79 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 81 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 82 |
| Tabelle 4-38: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms - Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 88 |
| Tabelle 4-39: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt Gesamtmortalität in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 89 |
| Tabelle 4-40: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 89 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-41: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt „Myokardinfarkt“ in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 90 |
| Tabelle 4-42: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt „Schlaganfall“ in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 90 |
| Tabelle 4-43: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 91 |
| Tabelle 4-44: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ in der Studie D5130C05262 (PLATO)* | 91 |
| Tabelle 4-45: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt Blutung in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 92 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für weitere UE – Studienpopulation, IA/NSTEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 95 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für weitere UE – Studienpopulation, STEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 97 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für weitere UE – ASS \leq 150 mg-Population, AKS gesamt in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 99 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für weitere UE – ASS \leq 150 mg-Population, IA/NSTEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 100 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für weitere UE – ASS \leq 150 mg-Population, STEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 102 |
| Tabelle 4-51: Studienpopulation: Einfluss der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis auf den primären Wirksamkeitsendpunkt* (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 110 |
| Tabelle 4-52: ASS \leq 150 mg-Population: Einfluss der Clopidogrel Aufsättigungsdosis auf den primären Wirksamkeitsendpunkt* (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der Studie D5130C05262 (PLATO) | 111 |
| Tabelle 4-53: Studienpopulation: Einfluss der „schlechten Clopidogrel Metabolisierer“ auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der D5130C05262 (PLATO) Genetik-Substudie | 112 |
| Tabelle 4-54: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Prasugrel ... | 121 |
| Tabelle 4-55: Studienpool – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln..... | 121 |
| Tabelle 4-56: Charakterisierung der STEMI Studienpopulationen – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln | 126 |
| Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit den zu bewertenden Arzneimitteln..... | 130 |
| Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 130 |
| Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 132 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-60: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ | 134 |
| Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ in RCT für indirekte Vergleiche | 134 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ aus RCT für indirekte Vergleiche | 135 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für indirekten Vergleich des kombinierten Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 135 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von Gesamtmortalität | 136 |
| Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche | 137 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 137 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für den indirekten Vergleich Gesamtmortalität (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 137 |
| Tabelle 4-68: Operationalisierung der kardiovaskulären Mortalität | 138 |
| Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche..... | 138 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für kardiovaskuläre Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche | 138 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für den indirekten Vergleich kardiovaskuläre Mortalität (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 139 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Myokardinfarkt..... | 139 |
| Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT für indirekte Vergleiche | 140 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT für indirekte Vergleiche | 140 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Myokardinfarkt (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 140 |
| Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Schlaganfall | 141 |
| Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT für indirekte Vergleiche | 141 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 142 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Schlaganfall (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 142 |
| Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „schwere Blutungsereignisse“ TIMI Blutungsdefinition*..... | 143 |
| Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Blutungsereignisse in RCT für indirekte Vergleiche..... | 143 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere Blutungsereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche | 143 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes schwere Blutungsereignisse (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS) | 144 |
| Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | 145 |
| Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche | 145 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche | 146 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 146 |
| Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts tödliche Blutungsereignisse | 147 |
| Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche | 147 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für „tödliche Blutungsereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche | 147 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „tödliche Blutungsereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS) | 148 |
| Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ TIMI Blutungsdefinition* | 148 |
| Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche | 149 |
| Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche | 149 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS) | 150 |
| Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtrate unerwünschte Ereignisse | 151 |
| Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse | 151 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche | 151 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 152 |
| Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunkts Studienabbrüche aufgrund von UE..... | 152 |
| Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“ | 153 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UE aus RCT für indirekte Vergleiche | 153 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Studienabbrüche aufgrund von UE (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 153 |
| Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ | 154 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ | 154 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche | 155 |
| Tabelle 4-107: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS) | 155 |
| Tabelle 4-108: Operationalisierung des Endpunkts Neoplasien | 155 |
| Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neoplasien | 156 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für Neoplasien aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 156 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Neoplasien (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)..... | 156 |
| Tabelle 4-112: Sensitivitätsanalyse: Nur Patienten mit primärer PCI aus TRITON-TIMI 38/STEMI | 157 |
| Tabelle 4-113: Übersicht der Hauptergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI/PCI | 159 |
| Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 162 |
| Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> | 162 |
| Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 163 |
| Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 165 |
| Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 169 |
| Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens | 170 |
| Tabelle 4-120 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel..... | 196 |
| Tabelle 4-121 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel..... | 197 |
| Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D5130C05262 (PLATO) | 199 |
| Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRITON-TIMI 38 | 206 |
| Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 213 |
| Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRITON-TIMI 38 (Prasugrel+ASS vs. Clopidogrel+ASS) / für indirekten Vergleich | 269 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Einschlusskriterien einschließlich der Begründung der Auswahl..... | 25 |
| Abbildung 2: Beurteilung der Evidenz für einen (zusätzlichen) Nutzen in der primären Studienpopulation..... | 34 |
| Abbildung 3: Beurteilung der Evidenz für einen (zusätzlichen) Nutzen in Subgruppen der primären Studienpopulation | 34 |
| Abbildung 4: Zielgrößen der Nutzenbewertung und korrespondierende Endpunkte in den Studien..... | 37 |
| Abbildung 5: Untersuchte Effektmodifikatoren..... | 42 |
| Abbildung 6: Netzwerk der Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI..... | 45 |
| Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 50 |
| Abbildung 8: Bibliografische Literaturrecherche Ticagrelor..... | 53 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 84 |
| Abbildung 10: Effektmodifikatoren bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, oder Schlaganfall): Test auf Interaktion mit wichtigen, prä-spezifizierten Patienten- oder Behandlungscharakteristika in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 105 |
| Abbildung 11: Effektmodifikatoren bezogen auf den primären Blutungsendpunkt (Gesamtzahl schwerer Blutungen): Test auf Interaktion mit wichtigen, prä-spezifizierten Patienten- oder Behandlungscharakteristika in der Studie D5130C05262 (PLATO)..... | 107 |
| Abbildung 12: Bibliografische Literaturrecherche Prasugrel. | 120 |
| Abbildung 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln | 123 |
| Abbildung 14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln..... | 125 |
| Abbildung 15: Designvergleich PLATO/STEMI und TRITON-TIMI 38/STEMI..... | 127 |
| Abbildung 16: Netzwerk der Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI..... | 133 |
| Abbildung 17: Übersicht der Hauptergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI/PCI..... | 161 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AD | Aufsättigungsdosis |
| AKS | Akutes Koronarsyndrom |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AV-Block | Atrioventrikulärer Block |
| BMI | Body Mass Index |
| CABG | Coronary Artery Bypass Graft (aortokoronare Bypassoperation) |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DSMB | Data Safety Monitoring Board |
| ED | Erhaltungsdosis |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EU | Europäische Union |
| HR | Hazard Ratio |
| HTA | Hemmung der Thrombozytenaggregation |
| IA | Instabile Angina Pectoris |
| ICAC | Independent Central Adjudication Committee (Unabhängiges zentrales Beurteilungskomitee) |
| IQR | Inter-Quartilabstand |
| ITT | Intention to treat |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA™ | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| NSTEMI | Non ST-elevation myocardial infarction (Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung) |
| ONG | Obere Normgrenze (upper limit of normal) |
| OR | Odds Ratio |
| PLATO | PLATelet Inhibition and Patient Outcomes |
| RCT | Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial) |
| RR | Relatives Risiko |
| RRR | Relative Risikoreduktion |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STEMI | ST elevation myocardial infarction (Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung) |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TIMI | Thrombolysis in Myocardial Infarction |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TRITON | TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| WHO | World Health Organization |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 0, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS hinsichtlich der Prävention sekundärer kardiovaskulärer Ereignisse und eines vorzeitigen Todes bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS) zum Zeitpunkt 12 Monate aufzuzeigen. Die Bewertung erfolgt für die Gesamtgruppe des AKS sowie für die beiden wichtigsten Subgruppen mit instabiler Angina Pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI) bzw. mit einem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) in direktem Vergleich zu Clopidogrel + ASS. Für die Subgruppe STEMI wird ergänzend und wie vom G-BA gefordert ein indirekter Vergleich zu Prasugrel + ASS durchgeführt. Auf eine weitere Aufschlüsselung der STEMI-Patienten nach Behandlungsstrategie kann nach Ansicht von AstraZeneca verzichtet werden, da STEMI-Patienten in Deutschland gemäß den geltenden Therapieleitlinien (1) in der Regel primär einer PCI zugeführt werden und erst ggf. sekundär eine CABG erhalten. Eine primär medikamentöse Behandlung der STEMI Patienten ist laut Therapieleitlinien nur dann angezeigt, wenn eine zügige invasive Behandlung nicht möglich ist, mit der Vorgabe den Patienten im Anschluss einer Angiographie bzw. einer Revaskularisierung innerhalb 24 Stunden zuzuführen. Um die Empfehlung des G-BA zu berücksichtigen, wurde ergänzend der Einfluss der primär geplanten Behandlungsstrategie bei STEMI-Patienten in einer Interaktionstestung untersucht.

Da Ticagrelor in Deutschland laut Fachinformation + ASS in Erhaltungsdosierungen zwischen 75 und 150 mg täglich gegeben werden sollte, enthält dieses Dossier außerdem ergänzende Analysen, von der solche Patienten ausgeschlossen waren, die die zum Beispiel in den USA üblichen höhere Tagesdosen ASS erhalten hatten. Diese Subpopulation wird im Folgenden „ASS ≤ 150 mg-Population“ genannt.

Datenquellen

Die Bewertung für die Gesamtgruppe des AKS erfolgt auf der Grundlage der Daten aus dem Originalbericht der Phase-III-Zulassungsstudie PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes) sowie weiterer relevanter Zulassungsunterlagen. Die Originaldaten der PLATO-Studie wurden für diese Nutzenbewertung zusätzlich für die beiden Subgruppen IA/NSTEMI bzw. STEMI getrennt ausgewertet, und zwar sowohl für alle Studienpatienten als auch für die Gruppe der Patienten mit der empfohlenen ASS-Erhaltungsdosis von 75-150 mg.

Darüber hinaus wurde eine Studiensuche in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, apps.who.int/trialsearch sowie clinicaltrialsregister.eu durchgeführt.

Vollständigkeitshalber wurde ebenfalls eine standardisierte systematische Literaturrecherche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) durchgeführt. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 02.05.2011.

Für den vom G-BA empfohlenen indirekten Vergleich zu Prasugrel in der Indikation STEMI (vorgesehen für PCI) wurde auf die systematische Literaturrecherche zurückgegriffen, die vom IQWiG kürzlich für Prasugrel im Rahmen der Nutzenbewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom veröffentlicht wurde und die um die im Zeitraum vom 03.09.2010 bis 29.04.2011 erschienenen Primärstudien aus den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) ergänzt wurde.

Es wurden zusätzlich folgende Internetseiten durchsucht: der amerikanischen Arzneimittelbehörde (<http://www.fda.gov>; letzter Zugriff 02.05.2011), der europäischen Arzneimittelbehörde (<http://www.ema.europa.eu>; letzter Zugriff 02.05.2011), des G-BA (<http://www.g-ba.de>; letzter Zugriff 02.05.2011) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG (<http://www.iqwig.de>; letzter Zugriff 02.05.2011)..

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In diese Nutzenbewertung wurden nur randomisierte kontrollierte Studien mit einer Beobachtungszeit von mindestens 6 Monaten bei erwachsenen Frauen und Männern mit einem akuten Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina Pectoris (IA)/NSTEMI oder STEMI) eingeschlossen, bei denen keine Kontraindikation für Ticagrelor + ASS vorlagen. Die Vergleichstherapie sollte Clopidogrel + ASS sein, und die Studien sollten einen der vordefinierten patientenrelevanten Endpunkte berichtet haben.

Ergänzend wurden die gleichen Einschlusskriterien für die Identifikation relevanter Studien mit Prasugrel + ASS angelegt, mit dem Unterschied, dass ausschließlich nach Studien mit STEMI-Patienten ohne Einschränkungen für die Verordnung von Prasugrel gesucht wurde.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene nach zuvor festgelegten Kriterien. Auf Studienebene wurden hier unter anderem die Aspekte Erzeugung der

Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, sowie Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurden Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips und wiederum Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung in die Beurteilung einbezogen. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (= auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls bereits dieses als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i.d.R. auch als hoch bewertet.

Die im Rahmen der Informationsbeschaffung erhobenen Daten wurden einer Informationssynthese und –analyse unterzogen. Hierfür wurden zum einen das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien systematisch beschrieben, zum anderen wurden die Ergebnisse der Einzelstudien einander gegenübergestellt und die vorliegenden Informationen abschließend zusammenfassend bewertet.

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Über diesen Aspekt hinausgehende Charakteristika der eingeschlossenen Studien wurden entsprechend (2) systematisch extrahiert und aufbereitet.

Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien berichtet worden waren, wurden dann im Dossier vergleichend beschrieben. Hierzu wurden zunächst die in den Studien berichteten Endpunkte jeweils vordefinierten, patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. Berücksichtigt wurden Veränderungen des Gesundheitszustands, das Überleben, die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, die Anzahl der Hospitalisierungen und die Lebensqualität.

Da nur eine relevante Studie zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Clopidogrel + ASS identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte in der primären PLATO-Studienpopulation erfolgte eine Bewertung für die Subgruppen der Patienten mit IA/NSTEMI bzw. STEMI. Zusätzlich wurden im Rahmen einer weiteren Subgruppenauswertung diejenigen Patienten aus der PLATO-Studie analysiert, die mit der im Rahmen der Zulassung empfohlenen ASS-Erhaltungsdosis von maximal 150 mg pro Tag behandelt wurden (sog. „ASS ≤ 150 mg-Population“).

Für Patienten mit STEMI, die für eine PCI vorgesehen waren, wurde Prasugrel als relevanter Komparator vom G-BA empfohlen. Ticagrelor + ASS ist bislang nicht direkt mit Prasugrel + ASS verglichen worden. AstraZeneca führt keinen indirekten Vergleich durch, es sei denn, lokale Gesetze oder Regularien empfehlen oder erfordern ein derartiges Vorgehen. Die Bereitsstellung eines solchen indirekten Vergleiches in dem vorliegenden Dossier und die

Veröffentlichung durch den G-BA geschieht daher ohne die Absicht von AstraZeneca, die so gewonnenen Ergebnisse für die Produktbewerbung oder als weitere wissenschaftliche Diskussionsgrundlage zu nutzen.

Zum Zweck des indirekten Vergleichs wurden mittels systematischer Literaturrecherche RCTs identifiziert, die Prasugrel + ASS mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit akutem STEMI verglichen. Für die hier identifizierten Studien wurden dann nach der oben beschriebenen Methodik eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene durchgeführt.

Zur Berechnung des Effektmaßes Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS wurde aufgrund der einfachen Netzwerkstruktur auf einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung frequenzistischer Methodik zurückgegriffen. Bayesianische Methoden bieten gegenüber einem einfachen adjustierten indirekten Vergleich im vorliegenden Fall keinen Vorteil und fanden daher hier keine Berücksichtigung.

Die Beurteilung der Evidenz für einen Nutzen oder zusätzlichen Nutzen in der primären Studienpopulation erfolgte in Abhängigkeit eines confirmatorischen Nachweises wie folgt:

- Beleg = vordefinierte Endpunkt in der Studie confirmatorisch getestet und bestätigt ($p < 0,05$)
- Hinweis = Endpunkt in der Studie nicht confirmatorisch getestet aber bestätigt ($p < 0,05$)
- Anhaltspunkt = Endpunkt in der Studie nicht confirmatorisch getestet und nicht bestätigt aber Bestätigung knapp verpasst (klarer numerischer Unterschied) ($p \geq 0,05$).

Die Beurteilung der Evidenz für einen Nutzen oder zusätzlichen Nutzen in den Subgruppen erfolgte in Abhängigkeit eines (zusätzlichen) Nutzens in der primären Studienpopulation und ist unter 4.2.4 näher beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die hier zusammenfassend dargestellten Ergebnisse basieren im Wesentlichen auf der Zulassungsstudie PLATO für Ticagrelor.(3),(4) Die PLATO-Studie war eine große Endpunktstudie, in der 18.624 Patienten mit AKS (IA/NSTEMI, STEMI) randomisiert und doppelt verblindet entweder mit Ticagrelor+ASS oder mit Clopidogrel + ASS über 12 Monate behandelt wurden. Drei Viertel dieser Patienten wurden in Europa randomisiert, davon insgesamt 1.160 Patienten in Deutschland (6,2 %). Die Einschlusskriterien haben eine breite AKS Population zugelassen. Relevante Verzerrungen auf Studienebene sowie auf Endpunktebene wurden nicht identifiziert.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Wirksamkeit für die Gesamtpopulation AKS, sowie ergänzend für die Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI (Studienpopulation und ASS \leq 150 mg-Population) dargestellt.

Mit der PLATO-Studie wurde der Zusatznutzen der Kombination aus Ticagrelor + ASS gegenüber einer Kombination aus Clopidogrel + ASS über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten für die AKS Studienpopulation in folgenden Endpunkten belegt:

- Primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall (HR 0,84; KI 0,77-0,92; p=0,0003)
- Reinfarktrate (HR 0,84; KI 0,75-0,95; p=0,0045)
- Vorzeitige Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Mortalität (HR 0,79; KI 0,69-0,91; p=0,0013)

Kein Unterschied fand sich hingegen für eine Reduktion der Schlaganfallrate (HR 1,17; KI 0,91-1,52; p=0,2249).

Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kombination aus Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS wurde über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten für den Endpunkt Gesamtsterblichkeit (HR 0,78; KI 0,69-0,89; p=0,0003) erbracht.

Im Fall des Endpunktes „schwere wiederauftretende kardiale Ischämie“ fand sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS (HR 0,87; KI 0,74-1,01; p=0,0758).

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in beiden Subgruppen, IA/NSTEMI und STEMI sowohl für die ASS \leq 150 mg-Population als auch für die Studienpopulation. Ausnahmen bildeten die Endpunkte „Mortalität“ in der STEMI-Studienpopulation und „Myokardinfarktrate“ in der IA/NSTEMI-Studienpopulation, in denen sich lediglich Hinweise auf einen Zusatznutzen zeigten. Hingegen zeigte sich ein Anhaltspunkt für die Erhöhung der Schlaganfallrate in der STEMI Studienpopulation, nicht aber in der STEMI ASS \leq 150 mg-Population. In den Subgruppen ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Prävention in der Häufigkeit schwerer wiederauftretender kardialer Ischämie.

Nachfolgend werden die Endpunkte zu Blutungen für die Hauptgruppe dargestellt. In Ergänzung werden die Ergebnisse der Subgruppen dargestellt.

Die Gesamtzahl schwerer Blutungen (HR 1,04; KI 0,95-1,13; p=0,4336) war in beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich.

Es ergab sich ein Hinweis auf eine höhere Rate nicht CABG-bezogener schwerer oder schwerer+leichter Blutungen (HR 1,19; KI 1,02-1,38; p=0,0264 bzw. HR 1,27; KI 1,14-1,42; p<0,0001) sowie der Gesamtrate schwerer+leichter Blutungen (schwere und leichte Blutungen) (HR 1,11; KI 1,03-1,20; p=0,0084).

Die Inzidenz lebensbedrohlicher/tödlicher Blutungen (HR 1,03; KI 0,90-1,16; p=0,6988) bzw. tödlicher Blutungen alleine (HR 0,87; KI 0,48-1,59; p=0,6553) war ebenfalls gleich in beiden Behandlungsarmen. Gleiches gilt für die CABG-bezogenen schweren oder schweren + leichten Blutungen (HR 0,95; KI 0,85-1,06; p=0,3155 bzw. HR 0,93; KI 0,84-1,04; p=0,2002).

In keiner der Subgruppen waren die Ergebnisse für die oben genannten Blutungsendpunkte schlechter als in der AKS Gesamtstudienpopulation.

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse für die AKS Gesamtstudienpopulation sowie ergänzend für die Subgruppen aufgeführt:

Es gab einen Hinweis dafür, dass die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ticagrelor + ASS höher war als unter Clopidogrel + ASS (72,7 % vs. 69,6 %, $p < 0,0001$ bzw. 7,4 % vs. 5,4 %, $p < 0,0001$). Hingegen gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit schwerwiegender Ereignisse (20,2% vs. 20,3 %, $p = 0,8413$).

Unter der Kombinationstherapie mit Ticagrelor + ASS gab es einen Hinweis, dass Dyspnoen häufiger auftreten als unter Clopidogrel + ASS (12,6 % vs. 7,9 %, $p < 0,001$) und häufiger der Grund für einen Studienabbruch waren (0,4 % vs. 0,1 %, $p = 0,03$). Patienten welche unter einer Therapie mit Ticagrelor + ASS eine Dyspnoe entwickelten, profitierten im Vergleich zu Clopidogrel behandelten Patienten (HR 0,69; KI 0,57-0,84; $p = 0,0002$), von der Behandlung ebenso wie die Ticagrelorpatienten in der PLATO - Gesamtstudie.

Es ergab sich ein Hinweis, dass ventrikuläre Pausen ≥ 3 sec im 7-tägigen 24-Stunden-EKG zu Therapiebeginn im Ticagrelor-Arm häufiger waren als unter Clopidogrel (5,0 % vs. 3,9 %, $p = 0,006$). Dieser Unterschied war nach 30-tägiger Therapie nicht mehr erkennbar. Auch bei der Auswertung korrespondierender klinischer unerwünschter Ereignisse wie Schrittmacherimplantationen, Bradykardien oder AV-Block fanden sich keine Anhaltspunkte auf ein häufigeres Auftreten.

Ebenfalls ergab sich ein Hinweis für eine leichte Erhöhung der Serumwerte von Kreatinin ($p < 0,001$) und Harnsäure ($p < 0,001$).

Die Rate neu diagnostizierter Neoplasien war unter Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS gleich. Benigne Neoplasien traten sogar weniger häufig unter Ticagrelor + ASS auf.

In den Subgruppen waren die Ergebnisse für die oben genannten unerwünschten Ereignisse vergleichbar mit den Ergebnissen der AKS-Gesamtstudienpopulation.

Hinsichtlich der Therapiedauer ergab sich ein Hinweis auf die Risikoreduktion für den kombinierten primären Endpunkt bereits in der Frühphase (bis Tag 30), aber noch deutlicher ausgeprägt dann in der Spätphase (bis Tag 360) der Behandlung.

Ticagrelor + ASS bestätigte seinen Zusatznutzen für die unterschiedlichen Altersgruppen, beide Geschlechter, der untersuchten Rassen (insbesondere die Kaukasische Rasse), unterschiedlichen Gewichtsgruppen inkl. BMI, unterschiedliche Aufsättigungsdosis des Clopidogrels, Diabetes Mellitus in der Vorgeschichte, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, die Europäische Bevölkerung und viele andere sowohl in der AKS gesamt Population wie auch in den beiden Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI. Darüber hinaus bestätigte sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS unabhängig davon ob die Patienten schlechte Clopidogrel Metabolisierer waren und unabhängig von einer Begleittherapie mit PPI.

Ebenso zeigte sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS in der vom G-BA vorgeschlagenen STEMI Subgruppe sowohl bei den medikamentös behandelten sowie bei den Patienten, welche eine CABG erhielten. Dies bestätigte sich ebenso in der AKS gesamt Population wie in der Subgruppe IA/NSTEMI.

Für die STEMI-PCI Subpopulation wurde zusätzlich auf Vorschlag des GBA ein indirekter Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS versus Prasugrel + ASS durchgeführt. Für Ticagrelor + ASS zeigte sich in der PLATO-Studie (AKS-Gesamt) ein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ohne insbesondere die lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen zu erhöhen. In der TRITON-Studie (AKS gesamt) zeigte Prasugrel + ASS kein Mortalitäts-Vorteil und erhöhte die lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen. Im indirekten Vergleich der STEMI/PCI-Subpopulationen konnte ein Unterschied in den meisten Endpunkten zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS nicht gezeigt werden. Es ergab sich ein Anhaltspunkt auf weniger CABG-assoziierte Blutungen unter Ticagrelor + ASS.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aus den zuvor dargestellten Ergebnissen der Nutzenbewertung ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Ticagrelor + ASS hat in der PLATO-Studie seinen klinischen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie Clopidogrel + ASS gezeigt. Dabei war Ticagrelor dem Clopidogrel in den meisten getesteten Endpunkten überlegen und in keinem Wirksamkeitsendpunkt unterlegen, sodass sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von 1,4 % absolute Risikoreduktion (ARR) für die Gesamtmortalität in der gesamten Kohorte der AKS-Patienten gezeigt hat.

Folgt man der Subgruppenauswertung, die der G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehen hat, so ergibt sich sowohl für die IA/NSTEMI als auch für die STEMI Patienten, unabhängig ob medikamentös behandelt, PCI oder CABG ein erheblicher Zusatznutzen. Im indirekten Vergleich bei STEMI Patienten zeigte Ticagrelor + ASS einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die CABG-bezogenen Blutungen gegenüber Prasugrel + ASS.

In der PLATO Studie starben im Behandlungsarm mit Ticagrelor + ASS auf 1000 Patienten insgesamt 14 Patienten weniger als unter der Vergleichstherapie mit Clopidogrel + ASS, davon 11 Patienten weniger aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Zudem werden abgeleitet aus den PLATO Ergebnissen 11 Myokardinfarkte verhindert. Werden diese Ergebnisse auf die Gruppe von insgesamt 214.050 Patienten hochgerechnet, die in Deutschland jährlich an einer der verschiedenen klinischen Formen des AKS erkranken und grundsätzlich für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung in Frage kommen, könnten durch eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS anstelle der bislang üblichen Standardbehandlung mit

Clopidogrel in Kombination mit ASS bis zu 2355 Myokardinfarkte jährlich verhindert werden, sowie 2997 Todesfälle, davon 2355 aus kardivaskulären Ursachen.

Damit hat Ticagrelor gegenüber der Vergleichstherapie mit Clopidogrel in dem härtesten der patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität) einen eindeutigen und in diesem Ausmaß noch nie von einem P2Y₁₂-Hemmer gezeigten Zusatznutzen belegt. Gemäß der Definition für die Klassifizierung des Zusatznutzens liegt damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Entsprechend der Fachinformation Brilique® (5) und basierend auf der PLATO-Studie ist eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) für eine 12-monatige Therapie indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS - instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. Patienten mit allen Ausprägungen eines AKS profitieren von der Behandlung mit Ticagrelor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ticagrelor ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) für bis zu 12 Monate indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei ausschließlich medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS in der zugelassenen Population aufzuzeigen. Die Bewertung erfolgt für die Gesamtgruppe AKS sowie die beiden wichtigsten Subgruppen IA/NSTEMI bzw. STEMI in direktem Vergleich zu Clopidogrel + ASS und für die Subgruppe STEMI in einem vom G-BA empfohlenen indirekten Vergleich zu Prasugrel + ASS.

Folgende Kriterien für den Einschluss relevanter Studien wurden ausgewählt:

1. Patientenpopulation

In die Bewertung wurden Studien mit erwachsenen Frauen und Männern eingeschlossen, die auf Grund eines akuten Koronarsyndroms (STEMI, NSTEMI oder IA) eine duale Plättchenaggregationshemmung über eine Zeitdauer von mindestens 6 Monaten benötigten

und die keine Kontraindikationen für eine Ticagrelor-Einnahme aufwies. Laut Fachinformation dürfen Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Patienten mit einer aktiven pathologischen Blutung, einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte, einer mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren nicht mit Ticagrelor behandelt werden. Zusätzlich sollte laut der Fachinformation Ticagrelor (5) im Anschluss an eine ASS-Anfangsdosis, in Kombination mit einer ASS-Erhaltungsdosis im Bereich von 75-150 mg angewendet werden.

2. Intervention

Als Intervention ist in diesem Dossier eine Therapie mit Ticagrelor + ASS anzusehen.

Um die relevanten Studien für einen indirekten Vergleich mit Prasugrel + ASS für den vom G-BA geforderten Vergleich in der Subgruppe STEMI identifizieren zu können, wird für die Literaturrecherche ebenfalls eine Therapie mit Prasugrel + ASS als Intervention herangezogen.

3. Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie dient sowohl für das AKS insgesamt als auch für die beiden wichtigsten Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI eine Therapie mit Clopidogrel + ASS.

4. Endpunkte

Folgende patientenrelevante Nutzenparameter wurden definiert und in den identifizierten Studien überprüft:

- Kombiniertes Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Gesamtmortalität
- vaskulär bedingte Mortalität
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie
- Hospitalisierungen
- Lebensqualität
- Schwere Blutungsereignisse (insgesamt, nicht CABG-bezogen, CABG-bezogen)
- Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse
- Tödliche Blutungsereignisse
- Schwere+leichte Blutungsereignisse (insgesamt, nicht CABG-bezogen, CABG-bezogen)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Neoplasien, insgesamt
- Neoplasien, maligne
- Neoplasien, benigne

- Dyspnoe
- Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe
- Schrittmacherimplantation
- Synkope
- Bradykardie
- AV-Block
- Veränderung der Harnsäure im Serum
- Veränderung des Kreatinins im Serum
- Ventrikuläre Pausen

5. Studientypen

Methodisch hochwertig durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) repräsentieren in der medizinischen Forschung den höchsten Grad der Evidenz. Bei einer eindeutigen Fragestellung sind im RCT die Ergebnisse im Vergleich zu anderen Evidenzarten mit der geringsten systematischen Fehlerwahrscheinlichkeit verbunden, da von einer Gleichverteilung von Störgrößen (Confoundern) auszugehen ist. Aus diesem Grund wurde zur Bewertung von Nutzen sowie Zusatznutzen von Ticagrelor bevorzugt auf die Daten aus RCTs zurückgegriffen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In die Bewertung wurden alle Studien aufgenommen, welche alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

Abbildung 1: Einschlusskriterien einschließlich der Begründung der Auswahl

| Einschlusskriterium | Rationale |
|---|--|
| E1. Frauen und Männer im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem akutem Koronarsyndrom | Das Einschlusskriterium wurde im Einklang mit der Zulassung von Ticagrelor in Deutschland gewählt. |
| E2. Keine Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Ticagrelor + ASS | Das Einschlusskriterium wurde im Einklang mit der Zulassung von Ticagrelor in Deutschland gewählt. |
| E3. Intervention: Therapie mit Ticagrelor + ASS oder Prasugrel + ASS | Ticagrelor + ASS ist die Intervention, deren Nutzen bzw. Zusatznutzen in diesem Dossiers dargelegt werden soll. Prasugrel + ASS wurde ergänzend zur primären Nutzenbewertung zum indirekten Vergleich herangezogen. |
| E4. Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS | Eine Duale Thrombozytenaggregations-hemmung mit Clopidogrel + ASS wird in allen relevanten medizinischen Leitlinien inklusive der nationalen Leitlinie für KHK als Goldstandard angesehen. Darüber hinaus wurde Clopidogrel + ASS von der EMA als aktive Kontrolle für die PLATO Zulassungsstudie für das AKS insgesamt empfohlen und gilt als solche als zweckmäßige Vergleichstherapie beim AKS. |
| E5. Mindestens einer der unter Punkt 4.2.1 vordefinierten Endpunkte wurden berichtet | Zur Identifikation eines patientenrelevanten therapeutischen Effektes wurden die patientenrelevanten Endpunkte im Einklang mit AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier 4.0 gewählt. |
| E6. Randomisierte kontrollierte Studien | Die Ergebnisunsicherheit ist bei einer gut geplanten RCT am geringsten. |
| E7. Beobachtungsdauer der Studie mindestens 6 Monate | Die empfohlene Therapiedauer beträgt laut Zulassung von Ticagrelor bis zu 12 Monate. Um diese Dauer zu rechtfertigen, sind vor allem der späte Nutzen und die langfristige Verträglichkeit der Therapie zu beurteilen. Es sollten die Endpunkte zu Monat 12 der Studie berichtet worden sein. |

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Ziele der Informationsbeschaffung war (1) die Identifizierung von publizierten und nicht publizierten Studien, die wesentliche Informationen über den langfristigen Nutzen einer Behandlung mit Ticagrelor + ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom liefern und (2) die Identifizierung von publizierten und nicht publizierten Studien, die wesentliche Informationen über den langfristigen Nutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI liefern (für die Durchführung eines indirekten Vergleiches mit Ticagrelor).

Ticagrelor

Die systematische Literaturrecherche zu relevanten Studien zu Ticagrelor bei AKS (Primär- oder Sekundärliteratur) wurde am 02.05.2011 unter Verwendung folgender Literaturdatenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- BIOSIS
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Zusätzlich wurden relevante Sekundärpublikationen (systematische Übersichtsarbeiten; Meta-Analysen; HTA-Berichte) in folgenden Datenbanken identifiziert:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Angaben zur Rechercheablauf, sowie eine vollständige Auflistung aller Suchbegriffe (Suchstrategie) findet sich im Anhang 4-A.

Prasugrel

Für die Subgruppe der STEMI-Patienten mit geplanter perkutaner Koronarintervention (PCI) wurde vom G-BA Prasugrel als relevante Vergleichstherapie für Ticagrelor genannt.(6)

Direkte Vergleiche zwischen Ticagrelor und Prasugrel liegen nicht vor. Um hier Evidenz vorlegen zu können, musste auf einen adjustierten indirekten Vergleich zurückgegriffen werden, der eine zusätzliche systematische Literatursuche für die Interventionstherapie Prasugrel erforderlich machte. Eine derartige Suche wurde vom IQWiG für Prasugrel im Rahmen der Nutzenbewertung von Prasugrel bereits durchgeführt und in Form eines Vorberichtes veröffentlicht. (7) Da die Einschlusskriterien für die vom IQWiG durchgeführte Suche alle für den angestrebten indirekten Vergleich relevanten Studien bereits abdecken, wurde auf die Suchergebnisse des IQWiG Vorberichtes zurückgegriffen. Um potenzielle Publikationen zu identifizieren, die erst nach Durchführung der systematischen Literatursuche durch das IQWiG publiziert wurden, wurde eine zusätzliche systematische bibliografische Literaturrecherche für den Zeitraum nach dem 09.03.2010 (Zeitpunkt der Suche durch das IQWiG) durchgeführt. Es wurde dieselbe Suchstrategie wie für den Vorbericht zu Prasugrel verwendet:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen: MEDLINE, EMBASE, sowie Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Literaturrecherche bezog sich auf Publikationen, die seit dem Jahr 2010 erschienen sind, da die Suche lediglich die bereits durchgeführte und auf die hier vorliegende Fragestellung direkt übertragbare Suche des IQWiG ergänzen sollte. Die letzte Suche fand am 29.04.2011 statt. Angaben zum Rechercheablauf sowie eine vollständige Auflistung aller Suchbegriffe (Suchstrategie) findet sich im Anhang 4-A.

Da AstraZeneca nicht der Hersteller von Prasugrel ist, wurden zusätzlich die Internetseiten der amerikanischen Arzneimittelbehörde (<http://www.fda.gov>; letzter Zugriff 02.05.2011), der europäischen Arzneimittelbehörde (<http://www.ema.europa.eu>; letzter Zugriff 02.05.2011), sowie des G-BA (<http://www.g-ba.de>; letzter Zugriff 02.05.2011) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG (<http://www.iqwig.de>; letzter Zugriff 02.05.2011) auf öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen bzw. Studienunterlagen durchsucht.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in den öffentlich verfügbaren Studienregistern wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- www.clinicaltrials.gov – Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank mit den aktuellen Angaben über Ziel, Stand und Durchführungsort klinischer Studien von Medikamenten weltweit, betrieben vom US Bundesgesundheitsinstitut, von der US Nationalen Medizinbibliothek und der US Zulassungsbehörde FDA – letzte Suche für Prasugrel durchgeführt am 21.04.2011, letzte Suche für Ticagrelor durchgeführt am 23.04.2011

- www.clinicalstudyresults.org – Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank mit den Ergebnissen klinischer Studien von Medikamenten, welche in der USA zugelassen wurden – letzte Suche durchgeführt am 23.04.2011

- www.apps.who.int/trialsearch – Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank zur Registrierung klinischer Studien mit Medikamenten, betrieben von der Weltgesundheitsbehörde WHO - letzte Suche durchgeführt am 23.04.2011

- www.clinicaltrialsregister.eu - Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank zur Registrierung klinischer Studien mit Medikamenten, betrieben von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA - letzte Suche durchgeführt am 23.04.2011

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien sowie bei der Klassifikation der Studien wurde dem vom IQWiG eingesetzten Vorgehen bei der Nutzenbewertung von Prasugrel

angepasst. (7) Alle Arbeitsschritte wurden zunächst von einem Reviewer vorgenommen, die Ergebnisse der Selektion wurden dann von einem zweiten Reviewer überprüft. Auf eine vollständig parallele Suche durch zwei Reviewer wurde in diesem Fall verzichtet, da dem Hersteller die vorhandenen Studien und Publikationen zu Ticagrelor bekannt sind und die wesentlichen Rechenschritte für Prasugrel (indirekter Vergleich) bereits vom IQWiG durchgeführt wurden, sodass hier nur ein Update dieser Suche durchgeführt wurde.

Die Selektion erfolgte getrennt für Ticagrelor und Prasugrel, da für die jeweiligen Studien andere Einschlusskriterien (siehe nachfolgende Abschnitte) Verwendung fanden.

Ticagrelor

Nach Zusammenführung der Suchergebnisse und Bereinigung von Duplikaten erfolgte die Einteilung der identifizierten Literatur in 3 Kategorien:

1. Mögliche Dokumente zum Thema, die mindestens die folgenden Bedingungen erfüllten: a) Patienten mit akutem Koronarsyndrom; b) Studie mit Ticagrelor; c) Humanstudie (Originalarbeit)
2. Systematische Übersichten / Meta-Analysen / indirekte Vergleiche Ticagrelor – Prasugrel / HTA-Berichte zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die sicher nicht themenrelevant sind (Erfüllten nicht die minimalen Einschlusskriterien für Kategorie 1 und konnten auch der Kategorie 2 nicht zugeordnet werden)

Prasugrel

Nach Zusammenführung der Suchergebnisse und Bereinigung von Duplikaten erfolgte die Einteilung der identifizierten Literatur in 3 Kategorien:

1. Mögliche Dokumente zum Thema, die mindestens die folgenden Bedingungen erfüllten: a) Patienten mit STEMI, vorgesehen für PCI; b) Studie mit Prasugrel; c) Humanstudie (Originalarbeit)
2. Systematische Übersichten / Meta-Analysen / indirekte Vergleiche Ticagrelor – Prasugrel / HTA-Berichte zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die sicher nicht themenrelevant sind (Erfüllten nicht die minimalen Einschlusskriterien für Kategorie 1 und konnten auch der Kategorie 2 nicht zugeordnet werden)

Im zweiten Selektionsschritt wurden innerhalb der Gruppen 1 und 2 dann alle Zitate aussortiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung sicher nicht erfüllen (siehe Abschnitt 4.2.2). Alle verbleibenden Dokumente wurden im Volltext beschafft, gesichtet und abschließend den obigen 3 Kategorien, sowie (innerhalb Kategorie 1) dem Pool der relevanten Studien oder dem Pool der auszuschließenden Studien zugeordnet.

Die Literaturverzeichnisse der Publikationen der Kategorie 2 (s.o.) wurden von einem Reviewer nach zusätzlichen, potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die so identifizierten Studien wurden erneut demselben Selektionsprozess wie oben beschrieben zugeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in 0):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Zusätzlich wurde die Präzision der Ergebnisse überprüft.

Nach Extraktion der Daten und Beurteilung des Verzerrungspotenzials durch einen Reviewer wurden diese Arbeitsschritte durch einen zweiten Reviewer überprüft. Ergaben sich bei der Datenextraktion Hinweise auf Diskrepanzen, z.B. auf abweichende Angaben in Publikationen und dem Studienbericht, so wurde das vermerkt, die Ursachen recherchiert und in den Ergebnistabellen vermerkt. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie beurteilt (separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt). Insbesondere wurden dabei folgende endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet:

A - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene wurden aufgeführt, wenn derartige Aspekte während des Reviews der Studienergebnisse oder des Studiendesigns zu Tage traten. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (= auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls bereits diese als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i.d.R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

Nach Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte für jeden Endpunkt die Nutzenbewertung. Es erfolgte die Einteilung in **Belege**, **Hinweise**, und **Anhaltspunkte** für einen (zusätzlichen) Nutzen. Hierfür erfolgte zunächst die Beurteilung der Evidenz in der primären Studienpopulation, für die eine konfirmatorische Testung laut Studienprotokoll vorgesehen war. Folgende Definitionen fanden bei der Beurteilung der Evidenz für einen (zusätzlichen) Nutzen in der primären Studienpopulation Verwendung:

- **Beleg:** Für den Beleg eines Zusatznutzens bezogen auf den jeweiligen Endpunkt musste ein konfirmatorischer Nachweis einer Überlegenheit in einem dafür geplanten RCT vorliegen.
- **Hinweis:** Existierten statistisch signifikante Gruppenunterschiede, ohne dass ein formaler konfirmatorischer Nachweis einer Überlegenheit vorlag (z.B. weil die Kette einer hierarchischen, konfirmatorischen Testung unterbrochen war), wurde dies als Hinweis auf einen (zusätzlichen) Nutzen eingestuft.
- **Anhaltspunkt:** Als Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen wurden Befunde interpretiert, die zwar statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren, aber z.B. starke numerische Unterschiede aufwiesen oder das Signifikanzniveau nur knapp verfehlten.

Nach Beurteilung der Evidenz in der primären Studienpopulation erfolgte dann (sofern relevant) die Beurteilung der Evidenz für einen (zusätzlichen) Nutzen in den Subgruppen (im vorliegenden Fall z.B. die Subgruppen der Patienten mit IA/NSTEMI bzw. STEMI). In den Subgruppen wurde eine signifikante Überlegenheit in dieser Subgruppe nur dann als „Beleg“ eingestuft, wenn auch ein „Beleg“ für einen Zusatznutzen in der primären Studienpopulation vorlag (d.h. wenn die konfirmatorische Testung positiv ausgefallen war). Existierte hingegen in der Subgruppe eine Überlegenheit, nicht aber in der Gesamtpopulation, so wurde diese

Überlegenheit für die Subgruppe nur als „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen gewertet. Durch dieses (konservative) Vorgehen wurde sichergestellt, dass das Prinzip der konfirmatorischen Testung auch für die Subgruppen des RCT eingehalten werden konnte. Die folgenden zwei Tabellen stellen die für die Einteilung in Belege, Hinweise, und Anhaltspunkte beurteilungsrelevanten Aspekte in Form einer Übersicht dar.

Abbildung 2: Beurteilung der Evidenz für einen (zusätzlichen) Nutzen in der primären Studienpopulation

| Überlegenheit für den Endpunkt konfirmatorisch nachgewiesen | Test auf statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen | Nutzenbewertung für primäre Studienpopulation |
|---|--|---|
| Ja | $p < 0,05$ | Beleg |
| Nein | $p < 0,05$ | Hinweis |
| Nein | $p \geq 0,05$; numerischer Unterschied | Anhaltspunkt |
| Nein | $p \geq 0,05$; kein numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |

Abbildung 3: Beurteilung der Evidenz für einen (zusätzlichen) Nutzen in Subgruppen der primären Studienpopulation

| Nutzenbewertung für primäre Studienpopulation (=Ergebnis aus Abbildung 2) | Ergebnis in Subgruppe*(AKS ASS \leq 150 mg-Population, IA/NSTEMI bzw. STEMI Studien- und ASS \leq 150 mg-Population) | Nutzenbewertung für Subgruppe |
|---|--|-------------------------------|
| Beleg | $p < 0,05$ | Beleg |
| Beleg | $p \geq 0,05$; numerischer Unterschied | Hinweis |
| Beleg | $p \geq 0,05$; kein numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |
| Hinweis | $p < 0,05$ | Hinweis |
| Hinweis | $p \geq 0,05$; numerischer Unterschied | Anhaltspunkt |
| Hinweis | $p \geq 0,05$; kein numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |
| Anhaltspunkt | $p < 0,05$ | Anhaltspunkt |
| Anhaltspunkt | $p \geq 0,05$; numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |
| Anhaltspunkt | $p \geq 0,05$; kein numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |
| Kein Zusatznutzen / -schaden | $p < 0,05$ | Anhaltspunkt* |
| Kein Zusatznutzen / -schaden | $p \geq 0,05$; numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |
| Kein Zusatznutzen / -schaden | $p \geq 0,05$; kein numerischer Unterschied | Kein Zusatznutzen |

*Diese Konstellation trifft nur für Verträglichkeitsaspekte zu.

Die Beurteilung eines geringeren Nutzens bzw. eines Schadens erfolgte analog, nur dass hier auf Unterlegenheit untersucht wurde.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die im Rahmen der Informationsbeschaffung erhobenen Daten wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Hierfür erfolgte zum einen eine systematische Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien, zum anderen eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien mit abschließender, zusammenfassender Bewertung der vorliegenden Informationen.

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien konnten lediglich randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen werden. Über diesen Aspekt hinausgehende Charakteristika der eingeschlossenen Studien wurden entsprechend dem CONSORT 2010 (2) Statement systematisch extrahiert und aufbereitet. Als relevante Aspekte wurden hier insbesondere die Punkte 2b bis 14 des CONSORT Statement Flowcharts angesehen.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Ergebnisse zu den in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Dossier vergleichend beschrieben. Hierzu wurden zunächst die in den Studien berichteten Endpunkte vordefinierten, patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. Berücksichtigt wurden Veränderungen des Gesundheitszustands, der Krankheitsdauer, des Überlebens, der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, sowie der Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.2.2 zu den Operationalisierungen der einzelnen Zielgrößen).

Abbildung 4: Zielgrößen der Nutzenbewertung und korrespondierende Endpunkte in den Studien.

| Zielgrößen der Nutzenbewertung | Endpunkte in den Studien |
|--|---|
| Primärer Kombinationsendpunkt | <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationsendpunkt bestehen aus Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall |
| Gesamtmortalität | <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität |
| Vaskulär bedingte Mortalität | <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Mortalität |
| Kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität | <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt • Schlaganfall • Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie |
| Hospitalisierung | <ul style="list-style-type: none"> • Re-Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache nach AKS-Primär-Hospitalisierung |
| Lebensqualität | <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D |
| Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Blutungsereignisse insgesamt • Schwere Blutungsereignisse - nicht CABG-bezogen • Schwere Blutungsereignisse – CABG-bezogen • Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse • Tödliche Blutungsereignisse • Schwere + leichte Blutungsereignisse gesamt • Schwere + leichte Blutungsereignisse - nicht CABG-bezogen • Schwere + leichte Blutungsereignisse – CABG-bezogen |
| Verträglichkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE • Studienabbrüche aufgrund von UE • Gesamtraten SUE • Neoplasien, insgesamt • Neoplasien, maligne • Neoplasien, benigne • Dyspnoe • Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe • Schrittmacherimplantation • Synkope • Bradykardie • AV-Block • Veränderung der Harnsäure im Serum • Veränderung des Kreatinins im Serum • Ventrikuläre Pausen |

Lagen für einen einzelnen Endpunkt Hinweise darauf vor, dass ein großer Anteil der in die Auswertung einzuschließenden Patienten in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt wurde (Nichtberücksichtigungsanteil > 30 %), so wurde der Einschluss dieses Endpunktes in

die Nutzenbewertung besonders kritisch geprüft und nur in Ausnahmefällen zugelassen. Die Einbeziehung eines derartigen Endpunktes trotz des hohen Nichtberücksichtigungsanteils war z.B. dann möglich, wenn aus logistischen Gründen für bestimmte Studieneinheiten (Zentren / Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dieses bereits im Studienprotokoll so vorgesehen war.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁴ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine Studie mit einem direkten Vergleich von Ticagrelor + ASS gegen Clopidogrel + ASS identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren der Studie wurden, wenn es möglich und angemessen war, Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Auswahl relevanter methodischer Faktoren ergab sich aus den Entscheidungen, die im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffen worden waren, zum Beispiel zur Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl (und Definition) eines Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wurde als Anhaltspunkt für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der Schlussfolgerungen beeinflussen. Ein nicht als robust eingestuftter Effekt konnte z.B. dazu führen, dass das Ergebnis nicht als Nutzenbeleg, sondern nur als Nutzenhinweis interpretiert wurde.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken. Wenn bei der Durchführung von Interaktionstests

nicht für multiples Testen korrigiert wurde, so wurde dieses bei der Interpretation der Interaktion berücksichtigt (explorativer Charakter des Interaktionstests).

Um die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Hinweisen auf Interaktion zu reduzieren, wurden nur solche Interaktionstests berücksichtigt, die für die primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der jeweiligen Studie durchgeführt wurden. Inkonsistente Interaktionsergebnisse (z.B. Interaktionen in einer Subgruppe, nicht aber in einer anderen) wurden hinsichtlich ihrer biologischen Plausibilität besonders sorgfältig geprüft. Es wurden nur Interaktionsuntersuchungen auf der Basis von individuellen Patientendaten berücksichtigt; Meta-Regressionen oder Meta-Analysen nach Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren wurden nicht durchgeführt. Es war vorgesehen, insbesondere Hinweise auf Effektmodifikation durch die folgenden Faktoren zu extrahieren: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Body Mass Index, TIMI Risiko-Score.

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren oder waren diese im Studienprotokoll präspezifiziert, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Untersuchte Effektmodifikatoren.

| |
|--|
| Effektmodifikatoren* |
| Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) |
| Alter (<75 vs. ≥75 Jahre) |
| Geschlecht (Männer vs. Frauen) |
| Gewicht (<60 kg vs. ≥60 kg) |
| Gewicht (<80 kg vs. ≥80 kg) |
| Gewicht nach geschlechtsspezifischem Median (Männer<82 kg/Frauen<71 kg vs. Männer ≥82 kg/Frauen ≥71 kg) |
| Hüftumfang (<100 cm vs. >100 cm) |
| BMI (<30 kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²) |
| Erstes Troponin T (positiv vs. negativ) |
| Region (Asien und Australien / Zentral- und Südamerika / Europa, mittlerer Osten und Afrika / Nordamerika) |
| Finale Diagnose AKS (IA / NSTEMI / STEMI / andere) |
| Vorherige Therapie mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren |
| ASS am Tag der Randomisierung (ja / nein) |
| Clopidogrel Aufsättigungsdosis (≥75 mg / 300-375 mg / 600-675 mg / Fortsetzung der Clopidogrel-Vortherapie / Andere) |
| Diabetes Mellitus (ja / nein) |
| Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja / nein) |
| TIA / nicht-hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte (ja / nein) |
| PCI in der Vorgeschichte (ja / nein) |
| Koronarchirurgie in der Vorgeschichte (ja / nein) |
| Zeit vom Indexereignis bis zur ersten Studienmedikation (<12 Stunden vs. ≥12 Stunden) |
| Geplante Behandlungsstrategie bei Randomisierung (invasiv vs. non-invasiv) |
| TIMI-Risiko Score (IA/NSTEMI: 0-2 / 3-4 / 5-7; STEMI: 0-2 / 3-6 / >6) |
| Einnahme von mittelstarken CYP3A4 Inhibitoren bei Randomisierung |
| *Effekt auf den primären Wirksamkeits- und Blutungsendpunkt der jeweiligen Studie |

Waren mögliche Effektmodifikatoren identifiziert, wurden die aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen gegebenenfalls präzisiert. Beispielsweise konnten Ergebnisse von Subgruppenanalysen dazu genutzt werden, Patientengruppen zu identifizieren für die ein oder eben kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorlag.

Die Überprüfung möglicher Effektmotifikatoren wurde in der gesamten AKS-Population sowie in den beiden Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI der Gesamtstudienpopulation vorgenommen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

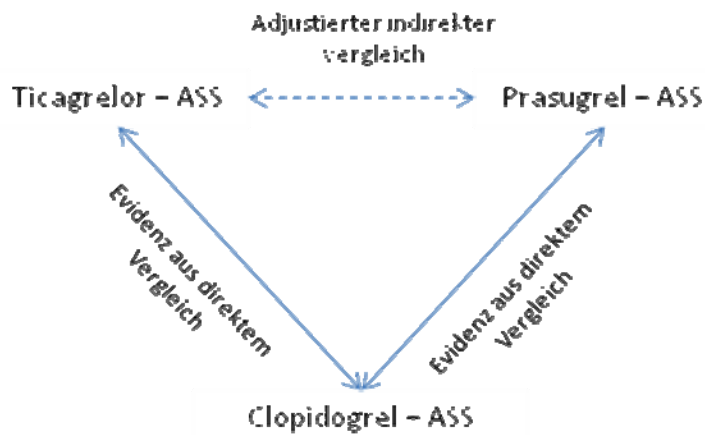
Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für Patienten mit STEMI, die für eine PCI vorgesehen waren, wurde Prasugrel als relevanter Komparator vom G-BA empfohlen. Direkte Vergleiche zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS liegen nicht vor. Auch wenn AstraZeneca überzeugt ist, dass Clopidogrel der adäquate Komparator für alle Patienten mit AKS (entsprechend der Zulassung von Ticagrelor) ist, wurden die Ergebnisse der primären Nutzenbewertung ergänzt mit Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich der Subgruppe der STEMI-Patienten. Die methodischen Unsicherheiten aller indirekten Vergleiche sollten bei der Interpretation der in einem derartigen Ansatz etablierten Evidenz Berücksichtigung finden. Die Bereitsstellung eines solchen indirekten Vergleiches in dem vorliegenden Dossier und die Veröffentlichung durch den G-BA geschieht daher ohne die Absicht von AstraZeneca, die so gewonnenen Ergebnisse für die Produktbewerbung oder als weitere wissenschaftliche Diskussionsgrundlage zu nutzen.

Der indirekte Vergleich in diesem einfachen Netzwerk wurde über den Komparator Clopidogrel + ASS durchgeführt (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Netzwerk der Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI.



Wie aus Abbildung 6 ersichtlich ist, handelt es sich hier um ein sehr einfaches Netzwerk, für dessen Analyse ein einfacher adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz (8):

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95% Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \text{WURZEL} [\text{Var}(\ln \theta_{BC})] \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR), sowie die Hazard Ratio (HR). Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, war die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen. (9) Des Weiteren wurden die eingeschlossenen Ticagrelor- bzw. Prasugrel RCTs hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten.

Die bei komplexeren Evidenz-Netzwerken oft verwendeten Bayesianischen Methoden, die beispielsweise in der Lage sind, Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen gemeinsam in einer „Netzwerk-Meta-Analyse“ zu berücksichtigen, bieten gegenüber dem

oben beschriebenen Vorgehen eines einfachen adjustierten indirekten Vergleichs im vorliegenden Fall keinen Vorteil und fanden daher keine Berücksichtigung. Eine Prüfung auf Konsistenz der Ergebnisse im Netzwerk wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche zwischen Prasugrel und Ticagrelor vorlagen, die für eine Konsistenzprüfung herangezogen werden könnten.

Sensitivitätsanalysen wurden, soweit sinnvoll, zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren der Studien bzw. des indirekten Vergleichs durchgeführt. Da sich diese Sensitivitätsanalysen aus den vorliegenden Daten und einer ggf. identifizierten Heterogenität der Studien ergaben, wurden sie (analog zum Vorgehen der Sensitivitätsanalysen bei individuellen Studien, siehe 4.2.5.4) erst im Laufe der Durchführung des indirekten Vergleiches festgelegt.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden RCTs identifiziert, welche entweder Prasugrel oder Ticagrelor, jeweils + ASS, mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit akutem STEMI verglichen. Als patientenrelevant wurden nur RCTs eingeschätzt, die mindestens eine Studiendauer (Follow-up Zeit) von 6 Monaten aufwiesen und patientenrelevante Endpunkte berichteten. Als patientenrelevant wurden die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Endpunkte aufgefasst.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Zulassungsstudie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|----------------------------------|----------------------------|--|---------------------|--|
| D5130C05262 (PLATO) | ja | abgeschlossen | 12 Monate | Ticagrelor; 180 mg AD, 2x90 mg ED Clopidogrel; 300-600 AD, 1x75 mg ED + ASS (alle) |
| D5130C00002 (DISPERSE 2) | ja | abgeschlossen | 4, 8 bzw. 12 Wochen | Ticagrelor; 270 mg AD, 2x90 mg ED oder 2x180 mg Clopidogrel; 300 AD, 1x75 mg ED + ASS (alle) |
| D5132C00001 (PEGASUS) | nein | läuft | 12 - 36 Monate | Ticagrelor; 2x90 mg ED Ticagrelor; 2x60 mg ED Plazebo + ASS (alle) |
| D5130C00027 (Asian ACS PhIII) | nein | läuft | 12 Monate | Ticagrelor; 180 mg AD, 2x90 mg ED Clopidogrel; 300 AD, 1x75 mg ED + ASS (alle) |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-1 bilden den Status der Studien mit Ticagrelor beim akuten Koronarsyndrom vom 26. April 2011 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|----------------------------------|--|
| D5130C00002 (DISPERSE 2) | Phase II Studie zur Dosisfindung, die nicht zugelassene Dosisregime untersucht hat mit kurzer Beobachtungszeit |
| D5132C00001 (PEGASUS) | Phase III in Patienten 1 bis 3 Jahre nach einem Myokardinfarkt; Ergebnisse im Q4 2014 erwartet |
| D5130C00027 (Asian ACS PhIII) | Phase III Zulassungsstudie für die asiatische / japanische Zulassung bestimmt; Ergebnisse im Q3 2012 erwartet |

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

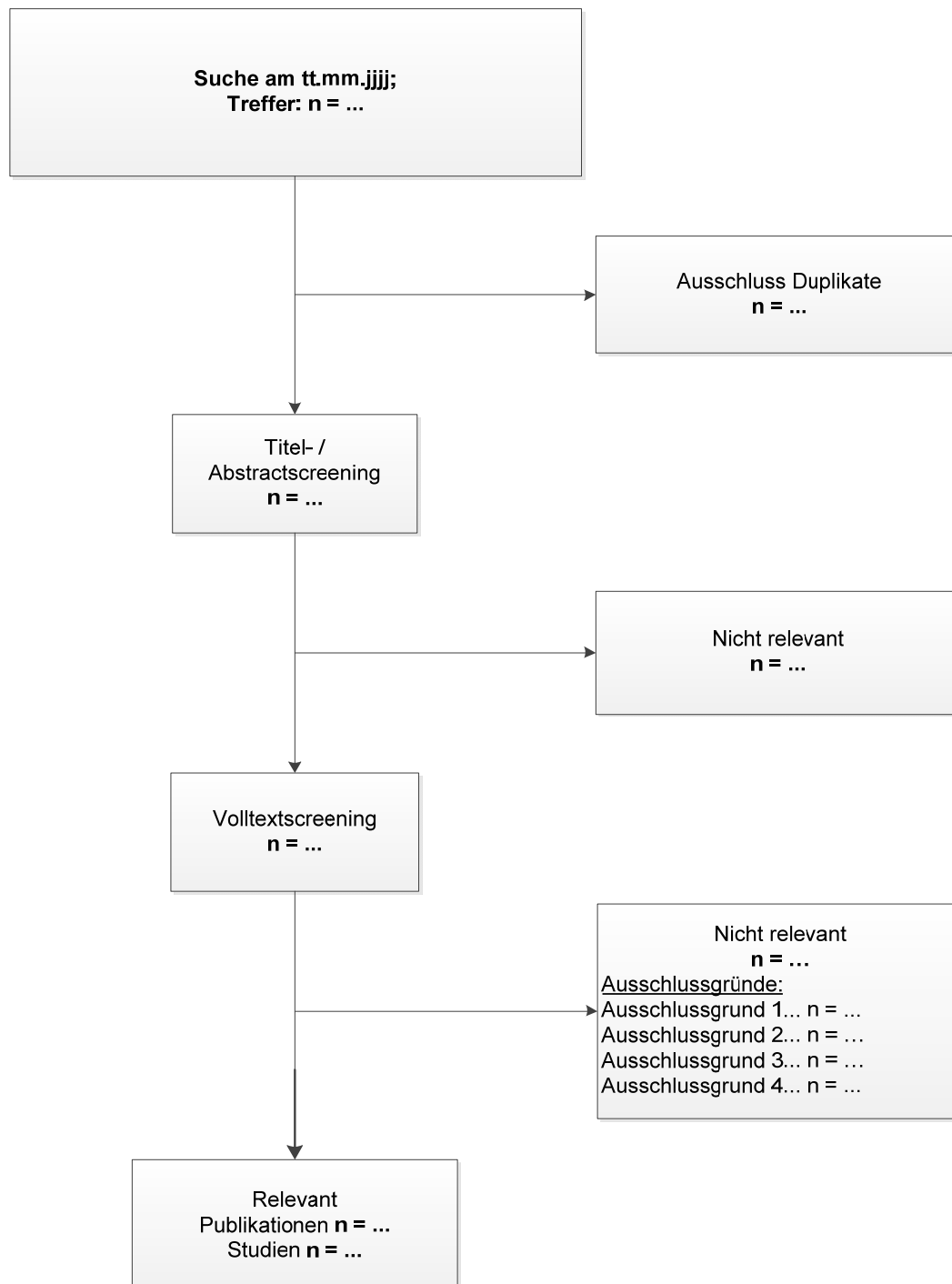


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für Ticagrelor aufgeführt; die Ergebnisse für Prasugrel werden im entsprechenden Abschnitt zum indirekten Vergleich (4.3.2.1.1) dargestellt. Abbildung 8 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche für Ticagrelor entsprechend der Einschlusskriterien.

Es wurden insgesamt N=795 potenzielle Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (N=217) verblieben N=578 Treffer. Von diesen wurden N=549 als sicher nicht themenrelevant klassifiziert und dementsprechend aussortiert. Insgesamt 7 systematische Übersichtsarbeiten konnten identifiziert werden, die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Publikationen ergab aber keine zusätzliche Studie. Von den verbleibenden N=22 Publikationen erfüllten N=14 nicht die Einschlusskriterien, sie sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Es blieben somit 8 Publikationen, die sich alle auf 1 relevante Studie (PLATO) bezogen. Die berücksichtigten Übersichtsarbeiten sowie die final eingeschlossenen Publikationen sind nachfolgend aufgelistet.

Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche

Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y12 receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 2010; 44(3):524-537 (10)

Bellemain-Appaix AB. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Journal of the Am Coll Cardiol* 2010; 56(19):1542-1551 (11)

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010 (12)

Cohen M. Expanding the recognition and assessment of bleeding events associated with antiplatelet therapy in primary care. *Mayo Clinic Proc* 2009; 84(2):149-160 (13)

Cowley MJK. Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management. *Curr Med Res Opinion* 2009; 25(6):1477-1490 (14)

Huang NS, Master HH, Fusco JA, Park ZH. Ticagrelor: a novel oral antiplatelet agent. *Consultant Pharmacist* 2010; 25(11):745-755 (15)

Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30(16):1964-1977. (16)

Eingeschlossene Publikationen

Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H 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 (17)

James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H 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 (18)

Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J 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 (19)

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ 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 (20)

James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F 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 (21)

James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH 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; 122:1056-1067 (22)

Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP 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; 122:2131-2141 (23)

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057 (3)

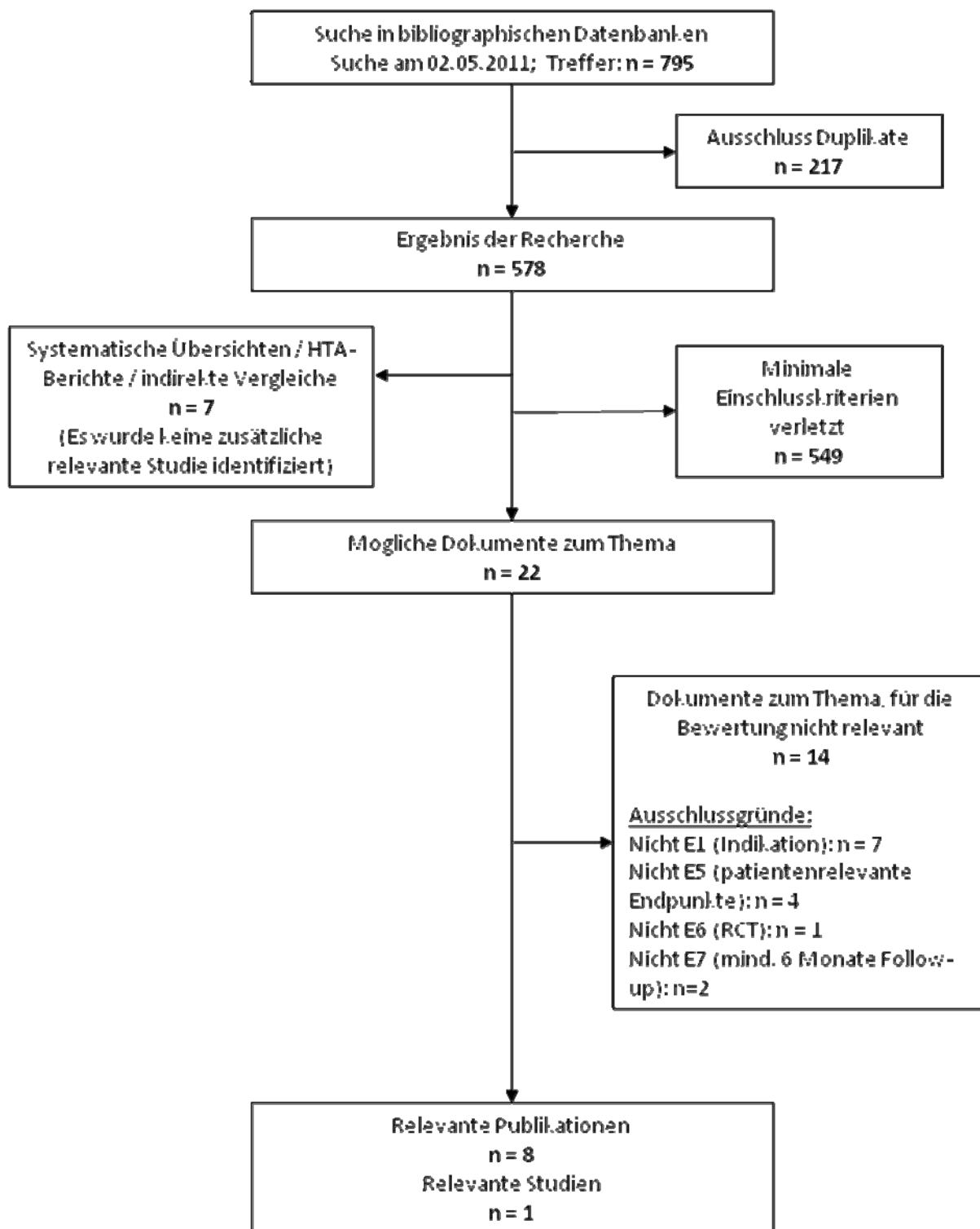


Abbildung 8: Bibliografische Literaturrecherche Ticagrelor.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b) |
|----------------------------------|--|---|---|
| D5130C05262 (PLATO) | <u>NCT00391872</u> | ja | ja |
| D5130C00027 (Asian ACS PhIII) | <u>NCT01291872</u> | nein* | nein |
| D5132C00001 (PEGASUS) | <u>NCT01225562</u> | ja | nein |

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.
* Phase III Zulassungsstudie für die asiatische / japanische Zulassung bestimmt

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Anhand der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern, sowie der eigenen Zulassungsunterlagen wurde eine Studie, die PLATO-Studie, als Grundlage der Bewertung und des durchzuführenden indirekten Vergleiches mit Prasugrel eingeschlossen (Tabelle 4-3). Die Literaturzitate sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 aufgeführt. Als primäre Informationsquelle diente jedoch der PLATO-Studienbericht mit den für das Dossier zur Nutzenbewertung erstellten Anhängen.(4,24)

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| NZ | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| D5130C 05262 (PLATO) | ja | ja | nein | Ja (4) | Ja <u>NCT00391872</u> | Ja 4.3.1.1.2 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. NZ = nicht zutreffend.</p> | | | | | | |

**Aufteilung der in die PLATO-Studie eingeschlossenen Patientenpopulation:
1. Studienpopulation vs. ASS \leq 150 mg-Population; 2. Unterform des akuten
Koronarsyndroms**

Die primäre Darstellung erfolgte für alle Studienteilnehmer der PLATO-Studie (sog. „Studienpopulation“). Die Nutzenbewertung im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung erfolgt allerdings im Allgemeinen "im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel".(25)

Ticagrelor ist zugelassen zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), in der Fachinformation wird eine ASS-Erhaltungsdosis im Bereich von 75 bis 150 mg (5) empfohlen. In der PLATO-Studie wurden einige Patienten jedoch mit höheren ASS-Erhaltungsdosen (bis zu 325 mg pro Tag) behandelt, da dieses in einigen Studienzentren (vor allem in den USA) zum therapeutischen Standard nach AKS gehört. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden von AstraZeneca für das Dossier zur Nutzenbewertung zusätzliche Auswertungen der PLATO-Studie durchgeführt, bei denen nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer ASS-Erhaltungsdosis von \leq 150 mg pro Tag behandelt wurden (sog. „ASS \leq 150 mg-Population“). Diese zusätzlichen Auswertungen wurden als supplementärer Bericht eingereicht. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt primär in der Studienpopulation und ergänzend in Darstellung der Subgruppen in der ASS \leq 150 mg-Population.

In die PLATO-Studie wurden Patienten mit allen 3 Unterformen des akuten Koronarsyndroms eingeschlossen (instabile Angina Pectoris; NSTEMI; STEMI). Da das AKS als Kontinuum unterschiedlicher Schweregrade desselben, akuten Erkrankungsbildes angesehen wird, war eine gemeinsame Auswertung dieses Patientenkollektivs geplant; auch die Fallzahlberechnung der Studie ist für eine gemeinsame Auswertung dieses Patientenkollektivs durchgeführt worden. Um jedoch der Forderung des G-BA nach einer nach Art des AKS stratifizierten Auswertung nachzukommen, wurden zusätzlich zur primären AKS-Studienpopulation alle Ergebnisse der PLATO-Studie für folgende Patientengruppen dargestellt: Patienten mit einer (finalen) Diagnose einer instabilen Angina/NSTEMI; Patienten mit einer (finalen) Diagnose eines STEMI; Patienten der ASS \leq 150 mg-Population. Für Patienten mit STEMI wurde zusätzlich ein indirekter Vergleich mit Prasugrel durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Bei der Definition der Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI findet die vorliegende Nutzenbewertung für die finale Diagnose des akuten Koronarsyndroms anstelle der initialen Diagnose bei Studieneinschluss Verwendung, um eventuelle Verzerrungen durch inkorrekte initiale Diagnosen zu vermeiden. Die Berücksichtigung der finalen Diagnose bei der Subgruppendefinition im Studienbericht wurde vor der Datenentblindung und Auswertung festgelegt.

Die Haupt-Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1.3) werden somit (für jeden Endpunkt) nach folgenden Gesichtspunkten unterteilt dargestellt:

1. Studienpopulation
 - a. Gesamt AKS

2. Subgruppen
 - a. IA/NSTEMI (Studienpopulation)
 - b. STEMI (Studienpopulation)
 - c. Gesamt AKS (ASS \leq 150 mg-Population / Sensitivitätsanalyse)
 - d. IA/ NSTEMI (ASS \leq 150 mg-Population / Sensitivitätsanalyse)
 - e. STEMI (ASS \leq 150 mg-Population / Sensitivitätsanalyse)

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|------------------------|--|--|---|---|--|--|
| D5130C05262 (PLATO) | RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, aktivvergleich, ereignisgesteuert, multizentrisch, international | erwachsene Frauen und Männer, die auf Grund eines AKS (STEMI, NSTEMI oder IA) hospitalisiert wurden | Ticagrelor (n= 9333) Clopidogrel (n= 9291) | Akutaufnahme ohne run-in, Behandlung: 6-12 Monate | 43 Länder weltweit (inkl. Deutschland) 10/2006 – 07/2008 | Prim EP - Zeit bis zum ersten Auftreten eines kombinierten Endpunkts aus vaskulärer Mortalität, MI, oder Schlaganfall; Sek EP: - Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall, Gesamt mortalität |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor | Clopidogrel | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|------------------------|---|---|---|
| D5130C05262 (PLATO) | Ticagrelor 180 mg AD, 90 mg 2 x tgl. ED oral + Clopidogrel Placebo „300 mg AD“; 1 Tbl 1 x tgl. ED oral + 160-500 mg ASS AD, ASS ED: 75-100 mg, bzw, 325 mg ≤ 6 Monate nach Stentimplantation möglich | Clopidogrel 300 mg AD; 75 mg 1 x tgl. ED oral + Ticagrelor Placebo 2Tbl. AD, 1Tbl. 2 x tgl. ED oral + 160-500 mg ASS AD, ASS ED: 75-100 mg, bzw, 325 mg ≤ 6 Monate nach Stentimplantation möglich | - Zusätzliche 90 mg Ticagrelor AD bzw. 300 mg Clopidogrel waren möglich nach Ermessen des behandelnden Arztes bei PCI - Mit Clopidogrel vorbehandelte Patienten durften eingeschlossen werden - Die Studienmedikation sollte so rasch wie möglich nach der Randomisierung verabreicht werden und unbedingt noch vor PCI |

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) | Geschlecht w / m (%) | IA+NSTEMI / STEMI fin. Diagnose (N) | Alter ≥75 J / Körpergewicht <60 kg (%) | Kaukasier / andere (%) |
|------------------------|------|------------------|-------------------------|---|--|---------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | | | | | | |
| Ticagrelor | 9333 | 62,0 | 28,4 / 71,6 | 5554 / 3496 | 15 / 7,0 | 91,8 / 8,2 |
| Clopidogrel | 9291 | 62,0 | 28,3 / 71,7 | 5513 / 3530 | 16 / 7,1 | 91,6 / 8,4 |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurde nur eine RCT identifiziert, welche sich gemäß Einschlusskriterien für eine Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung in Rahmen dieses Dossiers eignet, die PLATO-Studie. Bei der Phase III PLATO-Studie (a study of PLATelet inhibition and patient Otcomes) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, ereignisgesteuerte, internationale Parallelgruppenstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00391872) von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS.

Insgesamt wurden für PLATO von Oktober 2006 bis Juli 2008 18624 Patienten (9333 im Ticagrelorarm und 9291 im Clopidogrelarm) aus 862 Zentren in 43 Ländern rekrutiert. 1160 der PLATO-Patienten wurden in 47 Zentren innerhalb Deutschlands randomisiert. Die Beobachtungszeit endete im Februar 2009. Zu diesem Zeitpunkt lagen, mit Ausnahme von fünf Fällen, Informationen zum Vitalstatus aller Patienten vor. In anderen großen Studien in teilweise vergleichbarer Indikation wie TRITON-TIMI 38 (26) und CURE-Studie (27) gab es 14 Patienten bzw. 13 Patienten mit ungewissem Ausgang. Der Überlebensstatus in der PLATO-Studie wurde bei Patienten, welche nicht mehr bereit waren an der Studie teilzunehmen u.a. aus öffentlich verfügbaren Quellen erhoben. In die Studie wurden erwachsene Frauen und Männer aufgenommen, die aufgrund eines AKS (STEMI, NSTEMI oder IA) hospitalisiert wurden.

Alle Patienten wurden so früh wie möglich nach dem Indexereignis (nicht später als 24 Stunden nach dem Auftreten der akuten kardialen Ischämiesymptome und vor einer geplanten oder dringenden PCI) mit Hilfe einer zentralen Blockrandomisierung randomisiert und erhielten sobald wie möglich danach eine der beiden folgenden oralen Therapien:

- Ticagrelor als einmalige Aufsättigungsdosis von 180 mg (+ zusätzliche 90 mg möglich nach Ermessen des behandelnden Arztes, falls PCI) gefolgt von 90 mg 2 x tgl. plus Placebotabletten, welche im Aussehen identisch mit den Clopidogreltabletten waren.

oder

- Clopidogrel als einmalige Aufsättigungsdosis von 300 mg, falls nicht vorbehandelt (+ zusätzliche 300 mg möglich nach Ermessen des behandelnden Arztes, falls PCI) gefolgt von 75 mg 1 x tgl. plus Placebotabletten, welche im Aussehen identisch mit den Ticagrelortabletten waren.

Alle Teilnehmer sollten ASS (Acetylsalicylsäure) in einer Dosis von 75-100 mg täglich erhalten, sofern keine Unverträglichkeit bekannt war. Bei Teilnehmern, die vorher noch kein ASS bekommen hatten, wurde vorzugsweise eine Aufsättigungsdosis von 325 mg verabreicht (160-500 mg waren erlaubt).

- Nach Einbringen eines Stents war ASS unter Berücksichtigung der PCI-Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association in einer Dosis von bis zu 325 mg täglich über bis zu 6 Monate erlaubt.
- Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und zugelassene parenterale Antikoagulation waren erlaubt, aber eine Langzeittherapie mit niedermolekularem Heparin wurde nicht empfohlen.
- Orale Antikoagulation war nicht erlaubt. Falls orale Antikoagulation erforderlich wurden, musste die Studienmedikation abgesetzt werden.

Als primärer Endpunkt der Studie diente der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Dieser wurde in vielen früheren Studien als

primärer Endpunkt gewählt und wird von der medizinisch-wissenschaftlichen Fachwelt, wie auch von den Zulassungsbehörden, akzeptiert. Alle Endpunktsverdachtsfälle wurden gemäß Protokoll durch das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet verifiziert. Die Einbeziehung des ICAC gewährleistete, dass in Hunderten von Studienzentren in unterschiedlichsten Regionen der Welt die Vergleichbarkeit der Daten gegeben ist und mindert die Variabilität bzw. die Verzerrung in der Diagnosestellung eines Endpunktes. Dieses Vorgehen entspricht den internationalen Qualitätskriterien der Zulassungsbehörde ([EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr](#)).

Folgende Definitionen wurden im Rahmen der PLATO Studie verwendet:

- Vaskuläre Mortalität – Tod aus vaskulärer oder zerebrovaskulärer Ursache und jeglicher Tod ohne eine klar dokumentierte nichtvaskuläre Ursache. Tödliche Blutungen waren mit Ausnahme traumatischer tödlicher Blutungen ebenfalls in diesen Endpunkt eingeschlossen;
- Myokardinfarkt – klinische Symptome in Kombination mit ischämischen EKG Veränderungen oder Biomarkererhöhung, einschließlich periprozeduraler Myokardinfarkte. Stille MI, festgestellt durch 24 Stunden-EKGs, wurden auch im Fall einer Verifizierung durch das ICAC nicht in die primäre Variable aufgenommen, da die Abwesenheit von Symptomen bedeutet, dass der Tag des Auftretens eines stillen, mittels EKG festgestellten MI normalerweise außerhalb klinischer Studien nicht festgelegt werden kann. Diese Infarkte wurden in einen sekundären Kombinationsendpunkt mit dem Datum des EKGs als Tag des Auftretens aufgenommen und dann getrennt dargestellt.
- Schlaganfall – über mindestens 24 Stunden persistierendes neurologisches Defizit aufgrund eines ischämischen oder hämorrhagischen ZNS-Ereignisses. Um mögliche Probleme im Zusammenhang mit einer nicht korrekten Klassifizierung von Ereignissen zu vermeiden, wurden hier sowohl ischämische als auch hämorrhagische Schlagfälle erfasst.
- Gesamtmortalität

Um den relevanten internationalen Leitlinienempfehlungen für die langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung bei AKS Patienten zu folgen, war im Studiendesign festgelegt, dass die randomisierte Therapie über bis zu 12 Monate gegeben werden sollte. Sobald die notwendige Anzahl von Endpunktereignissen erreicht war, wurde für die zuletzt eingeschlossenen Patienten die Therapie im Rahmen der Studie mit der sechsten bzw. neunten Monatsvisite beendet. Die Folgetherapie war nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Patienten zu bestimmen. Studienvisiten waren 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach dem Indexereignis geplant. Eine zusätzliche Visite war 30 Tage nach der Beendigung der Studienmedikation vorgesehen, sodass die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach dem endgültigen Absetzen der verblindeten Studienmedikation erfasst werden konnte. Der Besuch 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation ermöglichte zudem die Erfassung von möglicherweise zwischenzeitlich aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass die Wirkung von Ticagrelor + ASS bei dem gesamten Spektrum von AKS Patienten (IA, NSTEMI und STEMI) untersucht werden konnte, unabhängig davon welche Grundtherapieansätze gewählt wurden (Medikamentöse Behandlung, PCI oder CABG).

Die Therapiegruppen in PLATO waren im Hinblick auf ihre demographischen Eigenschaften, Baseline-Charakteristika, die endgültige Diagnose des Indexereignisses, Vortherapie sowie gleichzeitig verabreichte Medikation und das Verfahren während des Indexereignisses sehr gut ausbalanciert. Das mittlere Alter betrug in beiden Gruppen 62,0 Jahre, knapp ein Drittel der Patienten waren weiblich und über 90% Kaukasier. Hypertonie (zwei Drittel der Patienten) und Lipidstoffwechselstörungen (die Hälfte der Patienten) waren die vorherrschenden Risikofaktoren. Ein Viertel der Patienten litt an Diabetes mellitus oder einer bekannten koronaren Herzkrankheit (KHK).

Der Großteil der Patienten, die in PLATO aufgenommen wurden, hatte einen Herzinfarkt (80%), wobei ein NSTEMI mit 42,7% etwas häufiger vorkam als ein STEMI (37,7%). Von den übrigen Patienten hatte die überwiegende Zahl eine instabile Angina (16,7%). In einigen wenigen Fällen (2,9 %) konnte die Diagnose AKS nicht bestätigt werden. Die Verteilung von 20:40:40 für IA, NSTEMI, STEMI wurde in mehreren großen Registern wie GRACE (global) (28), CRUSADE (USA) (29) und RIKS-HIA (Schweden) (30) auch für den klinischen Alltag beschrieben.

In die PLATO-Studie wurden AKS Patienten unabhängig davon aufgenommen, ob sie invasiv oder konservativ (medikamentös) behandelt werden sollten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung war bei 72 % der Patienten eine invasive Grundbehandlung geplant (Angiographie und weitere Intervention, wenn indiziert) und bei 28 % der Patienten eine medikamentöse Therapie. Im Verlauf der Studie hatten viele Patienten, wie das in der allgemeinen ärztlichen Praxis üblich ist, mehrere Grundbehandlungen erhalten, sodass z.B. Patienten, welche primär medikamentös behandelt werden sollten, in 41,6% der Fälle eine Koronarangiographie, in 20,1% eine PCI und in 4,7% eine CABG in Laufe der Studie erhielten. Gemäß Einschlusskriterien der Studie sollte für alle STEMI Patienten eine primäre PCI geplant gewesen sein.

97 % aller Studienteilnehmer, bei denen eine invasive Behandlung geplant war, erhielten eine Koronarangiographie und insgesamt 76,8 % dieser Patienten eine PCI. Einer Bypassoperation unterzogen sich initial 4,5 % und im Laufe der Studie 10,2 % der gesamten Studienpopulation.

94,4 % der Patienten erhielten ASS schon vor der Randomisierung in die PLATO-Studie, nach Randomisierung erhöhte sich diese Zahl auf 97,5 %.

5,5 % der Patienten im Clopidogrelarm erhielten vor der Studie Clopidogrel in der Erhaltungsdosis und behielten diese Dosierung auch weiterhin bei. Insgesamt waren 46,1 % der Patienten im Clopidogrelarm vor der Randomisierung mit Clopidogrel aufgesättigt. Ungefähr 27 % der Patienten im Clopidogrelarm, für die eine invasive Therapie geplant war,

erhielten zusätzlich eine Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel oder mehr, sodass sie insgesamt mindestens 600 mg Clopidogrel erhielten. Diese Dosierung ist im klinischen Alltag, besonders in Deutschland, vor PCI üblich und wird in den aktuellen internationalen Leitlinien empfohlen. (31)

Beide Gruppen begannen mit der Studienmedikation im Mittel 13,7 Stunden nach dem Einsetzen der Symptomatik (Brustschmerzen) bzw. ca. 5,1 Stunden nach der Hospitalisierung.

In Rahmen des initialen Krankenhausaufenthaltes erhielten insgesamt 74,4 % der Patienten Nitrate, 86,5 % Betablocker, 79,2 % ACE-Hemmer und 93,4 % Statine als orale Begleitmedikation. Die verwendete Begleittherapie entsprach den Erwartungen für eine AKS-Population und stimmte mit den Daten der GRACE und CRUSADE Register überein, was ebenfalls nahelegt, dass PLATO eine repräsentative AKS-Population untersucht hat. (28,29)

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen PLATO-Studie wurde zunächst auf Studienebene (d.h. übergreifend für alle Endpunkte) evaluiert, der Bewertungsbogen hierzu findet sich im Anhang 4-G. Wesentliche Aspekte der übergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------------|---|---------------------------------|-------------|-----------|---|---|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandler | | | |
| D5130C05262 (PLATO) | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Erzeugung der Randomisierungssequenz; Verblindung; Vollständigkeit und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität der Studie hin. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial der PLATO-Studie auf Studienebene daher als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-8 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G, Tabelle 4-124).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-9. Da der Anteil von Patienten mit Angaben zum Endpunkt Lebensqualität zum Zeitpunkt Visite 6 ca. geringer als die angestrebten 70 % der ITT Gesamtstudienpopulation war, wurde der Endpunkt Lebensqualität nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Wie bereits in 4.3.1.1.4 dargelegt, werden in den folgenden Abschnitten zunächst die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation dargestellt; die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen (STEMI und IA/NSTEMI in der Studienpopulation und der ASS \leq 150 mg-Population) erfolgt dann im Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Kombinationsendpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall | Gesamt Mortalität | Kardiovaskuläre Mortalität | Myokardinfarkt | Schlaganfall |
|------------------------|---|-------------------|----------------------------|----------------|--------------|
| D5130C05262 (PLATO) | ja | ja | ja | ja | ja |
| | | | | | |
| | | | | | |

| Studie | Schwere, wieder auftretende kardiale Ischämie | Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache | Lebensqualität* | Blutungen | UE / SUE insgesamt, sowie weitere UE |
|--|--|---|-----------------|-----------|---|
| D5130C05262 (PLATO) | ja | ja | (ja)* | ja | ja |
| *Nichtberücksichtigungsanteil war >30 %, daher erfolgte keine Berücksichtigung dieses Endpunktes in der Nutzenbewertung. | | | | | |

4.3.1.3.1 Endpunkt Kombierter Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-10: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall)

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|---|
| D5130C05262 (PLATO) | Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Endpunkte: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Für die Identifikation einzelner Endpunkte, welche den Kombinationsendpunkt aus kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall bilden, gelten die gleichen Definitionen wie unter „Operationalisierung einzelner Endpunkte“ nachfolgend beschrieben. Alle Endpunktsverdachtsfälle wurden durch das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet verifiziert. |

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-12: Ergebnisse für Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 864 (9,8) | 9291 | 1014 (11,7) | 0,84 (0,77-0,92) | 0,0003 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Kombinationsendpunkt "Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall" in der D5130C05262(PLATO) in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

| Zeitraum (Tage) | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|--------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| 1-30 | 9333 | 443 (4,8%) | 9291 | 502 (5,4%) | 0,88 (0,77-1,00) | 0,0446 |
| 1-60 | 9333 | 524 (5,7%) | 9291 | 622 (6,7%) | 0,84 (0,75-0,94) | 0,0027 |
| 1-90 | 9333 | 590 (6,4%) | 9291 | 683 (7,4%) | 0,86 (0,77-0,96) | 0,0063 |
| 1-120 | 9333 | 643 (7,0%) | 9291 | 746 (8,1%) | 0,86 (0,77-0,95) | 0,0037 |
| 1-180 | 9333 | 729 (7,9%) | 9291 | 848 (9,2%) | 0,85 (0,77-0,94) | 0,0016 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Der Kombinationsendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall trat in der Studienpopulation unter Ticagrelor + ASS im Vergleich zur Behandlung mit Clopidogrel + ASS statistisch signifikant seltener auf (Tabelle 4-12). Es fanden sich keine Hinweise auf ein erhöhtes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für den Kombinationsendpunkt (

Tabelle 4-11). Der Endpunkt war als primärer Endpunkt in der PLATO-Studie definiert und konnte damit konfirmatorisch getestet werden. Ein Anhaltspunkt für die Überlegenheit von Ticagrelor + ASS im Hinblick auf die Reduktion des zusammengesetzten primären Endpunkts zeigte sich innerhalb der ersten 30 Tage der Therapie. Die Überlegenheit wurde zum Zeitpunkt 60 Tage belegt und der Nutzen nahm danach während der gesamten Studiendauer kontinuierlich zu (Tabelle 4-13). Einen Anhaltspunkt für eine Beschränkung der Überlegenheit ausschließlich auf die Frühphase der Behandlung gab es nicht. Zusammenfassend ergab sich für den primären Wirksamkeitsendpunkt der PLATO-Studie ein Beleg (RRR 16%; p=0,0003) für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität - RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------|--|
| D5130C05262 (PLATO) | Unter Gesamtmortalität wurden alle Todesfälle, welche nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit geschahen, unabhängig der zugrundeliegenden Ursache zusammengefasst. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zu Verifizierung versendet. Bei Patienten welche im Laufe der Studie zu der verabredeten Visite dauerhaft nicht erschienen, wurde der Überlebensstatus gründlich recherchiert, sodass von 18624 Studienpatienten, nur bei 6 Patienten der Überlebensstatus unbekannt war. |

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 399 (4,5%) | 9291 | 506 (5,9%) | 0,78 (0,69-0,89) | 0,0003 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Todesfälle sämtlicher Ursachen traten in der Studienpopulation unter Ticagrelor + ASS im Vergleich zur Behandlung mit Clopidogrel + ASS signifikant seltener auf. (Tabelle 4-16) Es fanden sich keine Hinweise auf ein erhöhtes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Tabelle 4-15). Die Reduktion der Gesamtmortalität war im Wesentlichen auf eine Verringerung der Anzahl der Todesfälle aus vaskulärer Ursache zurückzuführen, die ungefähr 88 % aller Todesfälle in PLATO ausmachten. Der Vorteil von Ticagrelor bezüglich der Gesamtmortalität war numerisch sogar stärker ausgeprägt war als hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Todesfälle (siehe folgender Abschnitt

4.3.1.3.1.2) und wurde nicht etwa durch eine höhere Anzahl nicht-kardiovaskulärer Todesfälle kompensiert. Der Endpunkt Gesamtmortalität befand sich in der Kette der konfirmatorisch getesteten Endpunkte in der PLATO-Studie hinter dem (nicht statistisch signifikanten) Endpunkt Schlaganfall, sodass sich gemäß Bewertungsmethode im Rahmen dieses Dossiers ein deutlicher Hinweis (RRR 22 %, p=0,0003) auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Indikation akutes Koronarsyndrom für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität ergab.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität - RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------|--|
| D5130C05262 (PLATO) | Tod aus vaskulärer oder zerebrovaskulärer Ursache und jeglicher Tod ohne eine klar dokumentierte nichtvaskuläre Ursache nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Tödliche Blutungen waren in diesen Endpunkt ebenfalls eingeschlossen (außer traumatische tödliche Blutungen). |

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 353 (4,0%) | 9291 | 442 (5,1%) | 0,79 (0,69-0,91) | 0,0013 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Kardiovaskuläre Todesfälle traten während der 12-monatigen Studiendauer unter Ticagrelor + ASS statistisch signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS (Tabelle 4-19), Hinweise auf ein endpunktspezifisch erhöhtes Verzerrungspotenzial ergaben sich nicht. Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität war als sekundärer Endpunkt der PLATO-Studie im Studienprotokoll prä-spezifiziert und wurde mithilfe eines sequenziellen Testverfahrens konfirmatorisch getestet. Aus diesen Gründen ergab sich für den patientenrelevanten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, ähnlich wie bei dem primären Endpunkt, ein Beleg (RRR 21 %; $p=0,0013$) für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Indikation akutes Koronarsyndrom.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Myokardinfarkt - RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Myokardinfarkt

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|--|
| D5130C05262 (PLATO) | <p>Klare ischämische EKG-Veränderungen oder klare Biomarkererhöhung mit oder ohne klinische Symptome inkl. periprozeduraler Myokardinfarkte nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Stille MI, festgestellt durch 24 Stunden-EKGs, wurden auch im Fall einer Verifizierung durch das ICAC nicht in die primäre Variable aufgenommen, da die Abwesenheit von Symptomen bedeutet, dass der Tag des Auftretens eines stillen, mittels EKG festgestellten MI normalerweise außerhalb klinischer Studien nicht festgelegt werden kann. Insgesamt sind stille Myokardinfarkte selten und waren in beiden Behandlungsarmen gleich (5/9333 Ticagrelor + ASS vs. 6/9291 Clopidogrel + ASS), sodass deren Anzahl keine Auswirkung auf die Beurteilung des Nutzens bzw. des Zusatznutzens hat.</p> <p>20 % aller Myokardinfarkte in der Studie waren allein aufgrund erhöhter Biomarker diagnostiziert worden, der absolute Anteil dieser Infarkte war 1,2 % in der Ticagrelorgruppe und 1,3 % in der Clopidogrelgruppe. Die absolute Differenz der Inzidenz symptomatischer Myokardinfarkte zwischen 4,2 % unter Ticagrelor und 5,2 % unter Clopidogrel bleibt unverändert.</p> |

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 504 (5,8%) | 9291 | 593 (6,9%) | 0,84 (0,75-0,95) | 0,0045 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Myokardinfarkte traten im Studienzeitraum von 12 Monaten unter Ticagrelor + ASS statistisch signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS. (Tabelle 4-22), Hinweise auf ein endpunktspezifisch erhöhtes Verzerrungspotenzial ergaben sich wiederum nicht. Der Endpunkt Myokardinfarkt war als sekundärer Endpunkt der PLATO-Studie im Studienprotokoll präspezifiziert und wurde mithilfe eines sequenziellen Testverfahrens confirmatorisch getestet. Auch aus diesen Gründen ergab sich auch hier ein Beleg (RRR 16%, p=0,0038) für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Indikation akutes Koronarsyndrom für den patientenrelevanten Endpunkt Myokardinfarkt.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schlaganfall - RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall“

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|---|
| D5130C05262 (PLATO) | Neurologisches Defizit nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit verursacht durch ein ischämisches oder ein hämorrhagisches ZNS Ereignis, das mindestens 24 Stunden persistierte. |

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------|--|--------------------------------|--|---|---|----------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 125 (1,5%) | 9291 | 106 (1,3%) | 1,17 (0,91-1,52) | 0,2249 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigten die Ereignisraten im Studienzeitraum von 12 Monaten keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-25). Hinweise auf ein endpunktspezifisch erhöhtes Verzerrungspotenzial ergaben sich für den Endpunkt Schlaganfall nicht. Es ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Indikation akutes Koronarsyndrom hinsichtlich der Rate von Schlaganfällen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|--|
| D5130C05262 (PLATO) | Wiederkehrende schwere kardiale Ischämiesymptome und dringende Revaskularisation oder neue bzw. vermutete erneute ischämische EKG-Veränderungen nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit., welche nicht die Kriterien für Myokardinfarkt erfüllen |

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------|--|--------------------------------|--|---|---|----------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den den Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 302 (3,5%) | 9291 | 345 (4,0%) | 0,87 (0,74-1,01) | 0,0758 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Für den Endpunkt „Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie“ zeigten die Ereignisraten im Studienzeitraum einen numerischen Vorteil für Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS, der das Signifikanzniveau von 0,05 aber knapp verfehlte (Tabelle 4-28). Es lagen keine Hinweise auf ein endpunktspezifisch erhöhtes Verzerrungspotenzial vor. Es bestand somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS hinsichtlich der Rate schwerer, wiederauftretender kardialer Ischämien in der Indikation akutes Koronarsyndrom.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|---|
| D5130C05262 (PLATO) | Krankenhauseinweisung aufgrund kardiovaskulärer Ursache im Zeitraum zwischen der Entlassung aus dem initialen Krankenhausaufenthalt und dem Ende der Nachbeobachtungszeit. Als Krankenhauseinweisung wird eine medizinische Versorgung mit mindestens einer Übernachtung in einer stationären medizinischen Einrichtung angesehen. Krankenhausaufenthalte, welche nur zur Diagnostik und oder Therapie ohne Übernachtung erfolgten, wurden nicht berücksichtigt. Krankenhauseinweisungen galten als kardiovaskuläre Hospitalisierung, wenn sie durch Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, wiederauftretende schwere kardiale Ischämie, schwere Blutungen oder akute Revaskularisation begründet waren. |

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D5130C05262 (PLATO) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | 9333 | 677 (8,1%) | 9291 | 710 (8,6%) | 0,95 (0,85-1,05) | 0,3175 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage)

Es lagen keine Anhaltspunkte für ein endpunktspezifisch erhöhtes Verzerrungspotenzial vor. Es zeigte sich kein Anhaltspunkt auf einen Unterschied zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS in der Indikation akutes Koronarsyndrom hinsichtlich der Rate von Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Blutung– RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Blutung“

| Studie | Blutungskategorie | Operationalisierung |
|--------------------------------------|--|---|
| D5130C05262 (PLATO) | Schwere Blutungsereignisse (gesamt) | Blutungen wurden für jeden Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte, proaktiv vom Prüfarzt erfragt und dokumentiert. Alle Verdachtsfälle (bis auf minimale Blutungen) wurden verblindet durch ein unabhängiges Beurteilungskomitee bewertet. Die Erfassung umfasste den Zeitraum von der Randomisierung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Die Definition schwerer Blutungen nach PLATO-Studienkriterien umfasste schwere tödliche/lebensbedrohliche (Definition siehe unten) und andere schwere Blutungen wie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen, die zu erheblicher Behinderung führten (z.B. intraokular mit andauerndem Verlust der Sehkraft), ▪ klinisch erkennbare oder sichtbare Blutungen mit einer Verringerung des Hb um 3 – 5 g/dl oder ▪ Blutungen, die eine Transfusion von 2-3 Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate) erforderlich machten |
| | Schwere Blutungsereignisse (nicht CABG-bezogen) | Die oben definierten schweren Blutungsereignisse, welche nicht im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten. |
| | Schwere Blutungsereignisse (CABG-bezogen) | Die oben definierten schweren Blutungsereignisse, welche im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten. |
| | Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | Die oben definierten schweren Blutungsereignisse, welche eines der folgender Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tödlich ▪ intrakraniell ▪ intraperikardiale Blutung mit kardialer Tamponade ▪ Hypovolämischer Schock oder schwere Hypotonie aufgrund von Blutungen, die mit Vasopressoren oder einer Operation behandelt werden müssen ▪ Klinisch erkennbare oder sichtbare Blutung, die mit einem Hb-Abfall von mehr als 5 g/dl verbunden ist ▪ Transfusion von 4 oder mehr Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate) auf Grund von Blutungen |
| | Tödliche Blutungsereignisse | Jegliche Blutung mit einem tödlichen Ausgang. |
| | Schwere + leichte Blutungsereignisse (gesamt) | Schwere + leichte Blutungen wurden definiert als eines der oben definierten schweren Blutungsereignisse oder eine leichte Blutung (schwere + leichte Blutungen). Eine leichte Blutung lag vor, wenn eine medizinische Intervention erfolgte, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln (z.B. Nasenbluten, das in einer medizinischen Einrichtung versorgt werden musste). |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse | Die oben definierten schweren + leichten Blutungsereignisse, | |

| Studie | Blutungskategorie | Operationalisierung |
|---------------------------------|---|--|
| | (nicht CABG-bezogen) | welche nicht im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten. |
| | Schwere + leichte Blutungsereignisse (CABG-bezogen) | Die oben definierten schweren + leichten Blutungsereignisse, welche im Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation auftraten. |
| CABG = Koronare Bypassoperation | | |

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Schwere Blutungsereignisse (gesamt) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Schwere Blutungsereignisse (nicht CABG-bezogen) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Schwere Blutungsereignisse (CABG-bezogen) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Tödliche Blutungsereignisse | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse (gesamt) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse (nicht CABG-bezogen) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse (CABG-bezogen) | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| CABG = Koronare Bypassoperation | | | | | | |

Ergebnisse für Blutungsendpunkte

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|---|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---|--------|
| | | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | Schwere - Blutungsereignisse (gesamt)* | 9235 | 961 (11,6%) | 9186 | 929 (11,2%) | 1,04 (0,95- 1,13) | 0,4336 |
| | Schwere - Blutungsereignisse (nicht CABG- bezogen)** | 9235 | 362 (4,5%) | 9186 | 306 (3,8%) | 1,19 (1,02- 1,38) | 0,0264 |
| | Schwere - Blutungsereignisse (CABG-bezogen)** | 9235 | 619 (7,4%) | 9186 | 654 (7,9%) | 0,95 (0,85- 1,06) | 0,3155 |
| | Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse [§] | 9235 | 491 (5,3%) | 9186 | 480 (5,2%) | 1,03 (0,90- 1,16) | 0,6988 |
| | Tödliche Blutungsereignisse* | 9235 | 20 (0,3%) | 9186 | 23 (0,3%) | 0,87 (0,48- 1,59) | 0,6553 |
| | Schwere + leichte Blutungsereignisse (gesamt) ^{§§} | 9235 | 1339 (14,5%) | 9186 | 1215 (13,2%) | 1,11 (1,03- 1,20) | 0,0084 |
| | Schwere + leichte Blutungsereignisse (nicht CABG- bezogen) ^{§§} | 9235 | 713 (8,7%) | 9186 | 567 (7,0%) | 1,27 (1,14- 1,42) | <,0001 |
| | Schwere + leichte Blutungsereignisse (CABG-bezogen) ^{§§} | 9235 | 666 (8,0%) | 9186 | 712 (8,6%) | 0,93 (0,84- 1,04) | 0,2002 |

Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage). CABG = Koronare Bypassoperation

* Clinical Study Report Tabelle 31 (4)

** Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab. 11.3.2.2.4.2

§ Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab. 11.3.2.2.4.7

§§ Clinical Study Report Zusatzanalysen (24)Tab. 11.3.2.2.4.1

Für die dargestellten Blutungsendpunkte liegen keine Hinweise auf endpunktspezifische, erhöhte Verzerrungspotenziale vor. Insgesamt zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von schweren (Major)-Blutungen oder von lebensbedrohlichen / tödlichen Blutungsereignissen. Es gab einen Hinweis auf eine erhöhte Rate nicht CABG-bezogener schwerer Blutungen in der Ticagrelor Gruppe, während CABG-bezogene Blutungen in der Ticagrelor Gruppe numerisch seltener vorkamen. Nur wenn auch leichte (Minor) Blutungsereignisse gemeinsam mit schweren ausgewertet wurden (sog. „schwere + leichte Blutungsereignisse“), zeigte sich ein Hinweis auf eine Zunahme der Anzahl von Blutungen in der Ticagrelor-Gruppe. Auch hier erklärte sich diese erhöhte Blutungsrate mit einem

Risikoanstieg für nicht CABG-bezogene Blutungen, während CABG-bezogene Blutungen wiederum in der Ticagrelor Gruppe numerisch seltener vorkamen.

Insgesamt ergab sich bei der Gesamtzahl schwerer Blutungskomplikationen kein Zusatznutzen für Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Dies gilt auch für die als besonders patientenrelevant anzusehenden lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungen. Es gab einen Hinweis, dass der kombinierte Endpunkt aus leichten und schweren Blutungen unter der Therapie mit Ticagrelor + ASS häufiger auftritt als unter Clopidogrel + ASS. Hinweise lagen vor, dass diese Erhöhung durch nicht CABG-bezogene Blutungen verursacht wurde, während die Rate CABG-bezogener Blutungen sich nicht unterschied.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

| Studie | Unerwünschtes Ereignis | Operationalisierung |
|------------------------|--------------------------------------|--|
| D5130C05262 (PLATO) | UE gesamt | Ein UE ist die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Exposition gegenüber einem Medikament, unabhängig davon ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinische Zustand kann ein Symptom sein (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z.B. klinisch signifikante Laborbefunde, EKG). Verdachtsfälle auf ischämische kardiale Ereignisse wurden nicht als UE / SUE sondern als ein Endpunkt gemeldet. Berichtet wurden UE in allen Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. |
| | Studienabbruch aufgrund UE gesamt | Alle UE welche zum Abbruch der Studientherapie geführt haben |
| | SUE gesamt | Alle schwerwiegenden UE (=Tod, UE unmittelbar lebensbedrohlich, UE erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, UE Ausgang mit einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität, UE ist eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler, UE ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, welches den Patienten ernsthaft gefährden kann oder medizinische Intervention verlangt zur Verhinderung einer der anderen SUE Kriterien). |
| | Neoplasien, insgesamt | Gesamtzahl der Neubildungen im Zeitraum der UE-Erfassung |
| | Neoplasien, maligne | Gesamtzahl bösartiger Neubildungen im Zeitraum der UE-Erfassung |
| | Neoplasien, benigne | Gesamtzahl nicht bösartiger Neubildungen im Zeitraum der UE-Erfassung |
| | Dyspnoe | Anzahl der Patienten, welche Dyspnoe(n) im Zeitraum der UE-Erfassung erfahren haben. Dyspnoe wurde als UE proaktiv erfragt und erfasst. Jede Dyspnoe wurde weiter untersucht mit dem Ziel, die Ursache zu diagnostizieren [Pulmonales Ödem (kardial, nichtkardial), andere kardiologische Ursachen (z. B. chronische Herzinsuffizienz), Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pulmonale arterielle Krankheit (pulmonale Hypertonie, Lungenembolie), Lungenparenchymerkrankung, Infektion (z.B. Lungenentzündung oder Bronchitis), Stoffwechselstörung, Angststörungen, andere bekannte Ursache oder ungeklärte Ursache). |
| | Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe | Gesamtzahl der Dyspnoen im Zeitraum der UE Erfassung, welche zum Abbruch der Studientherapie geführt haben |
| | Schrittmacher- | Gesamtzahl der Herzschrittmacherimplantationen im Zeitraum |

| Studie | Unerwünschtes Ereignis | Operationalisierung |
|---------------|-------------------------------|--|
| | implantation | der UE Erfassung |
| | Synkope | Gesamtanzahl der Synkopen im Zeitraum der UE Erfassung |
| | Bradykardie | Gesamtanzahl der Bradykardien im Zeitraum der UE-Erfassung |
| | AV-Block | Gesamtanzahl der als AV-Block diagnostizierten UEs im Zeitraum der UE-Erfassung |
| | Harnsäure im Serum | Mittlere prozentuale Erhöhung der Harnsäure im Serum im Vergleich zum Ausgangswert. |
| | Kreatinin im Serum | Mittlere prozentuale Erhöhung des Kreatinins im Serum im Vergleich zum Ausgangswert. |
| | Ventrikuläre Pausen | Gesamtzahl der Patienten, bei welchen ventrikuläre Pausen in einem an bis zu 7 aufeinanderfolgenden Tagen aufgezeichneten 24-Stunden-EKG diagnostiziert wurden. Ein 24-Stunden-EKG über bis zu 7 Tage sollte gemäß Studienprotokoll bei 2500 Patienten geschrieben werden. Die EKG-Befunde wurden im TIMI Labor zentral ausgewertet. Als Variable von Interesse wurde das Auftreten ventrikulärer Pausen mit Dauer von mindestens 3 bzw. 5 Sekunden definiert. |

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| UE | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Studienabbruch aufgrund UE | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| SUE | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Neoplasien, insgesamt | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Neoplasien, maligne | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Neoplasien, benigne | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Dyspnoe | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Schrittmacher-implantation | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Synkope | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Bradykardie | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| AV-Block | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Harnsäure im Serum | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Kreatinin im Serum | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Ventrikuläre Pausen | niedrig | ja | (ja)* | nein | nein | niedrig* |
| *Ein 24-Stunden-EKG zur Erfassung spezifischer EKG-Veränderungen wurde nur bei einem Teil der Studienpopulation durchgeführt (N=2866 Patienten). Da dies aber keine selektive Auswahl war, diese Patienten genauso randomisiert wurden wie alle anderen Studienteilnehmer, und alle Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden, ist nicht von einer Abweichung vom ITT Prinzip auszugehen. | | | | | | |

SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. UE = Unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert | |
|---|--|------------------|------------------|-------------------|------------------|---------|--------|
| | | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | | |
| D5130C05262 (PLATO) | UE* | 9235 | 6714 (72,7%) | 9186 | 6398 (69,6%) | <0,0001 | |
| | Studienabbruch aufgrund von UE* | 9235 | 687 (7,4%) | 9186 | 500 (5,4%) | <0,0001 | |
| | SUE* | 9235 | 1864 (20,2%) | 9186 | 1866 (20,3%) | 0,8402 | |
| | Neoplasien, insgesamt** | 9235 | 132 (1,4%) | 9186 | 155 (1,7%) | 0,1711 | |
| | Neoplasien, maligne [§] | 9235 | 115 (1,2%) | 9186 | 121 (1,3%) | 0,6944 | |
| | Neoplasien, benigne [§] | 9235 | 18 (0,2%) | 9186 | 35 (0,4%) | 0,0194 | |
| | Dyspnoe ^{§§} | 9235 | 1270 (13,8%) | 9186 | 721 (7,8%) | <0,001 | |
| | Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe ^{§§} | 9235 | 79 (0,9%) | 9186 | 13 (0,1%) | <0,001 | |
| | Bradykardie-bezogene UE[±] | | | | | | |
| | Schrittmacherimplantation | 9235 | 82 (0,9%) | 9186 | 79 (0,9%) | 0,8743 | |
| | Synkope | 9235 | 100 (1,1%) | 9186 | 76 (0,8%) | 0,0814 | |
| | Bradykardie | 9235 | 409 (4,4%) | 9186 | 372 (4,0%) | 0,2137 | |
| | AV-Block | 9235 | 67 (0,7%) | 9186 | 66 (0,7%) | 1,00 | |
| | Harnsäureerhöhung im Serum⁺ | | | | | | |
| | 1 Monat | | | 14 ± 46 | | 7 ± 44 | <0,001 |
| | 12 Monate | | | 15 ± 52 | | 7 ± 31 | <0,001 |
| | 1 Monat nach Ende der Behandlung | | | 7 ± 43 | | 8 ± 48 | 0,56 |
| Kreatininerhöhung im Serum⁺ | | | | | | | |
| 1 Monat | | | 10 ± 22 | | 8 ± 21 | <0,001 | |
| 12 Monate | | | 11 ± 22 | | 9 ± 22 | <0,001 | |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | | 10 ± 22 | | 10 ± 22 | 0,59 | |
| Ventrikuläre Pausen⁺ | | | | | | | |
| Woche 1 | | | | | | | |
| | Pausen \geq 3 sec | 1451 | 84 (5,8%) | 1415 | 51 (3,6%) | 0,006 | |
| | Pausen \geq 5 sec | 1451 | 29 (2,0%) | 1415 | 17 (1,2%) | 0,10 | |
| Nach 30 Tagen | | | | | | | |
| | Pausen \geq 3 sec | 985 | 21 (2,1%) | 1006 | 17 (1,7%) | 0,51 | |
| | Pausen \geq 5 sec | 985 | 8 (0,8%) | 1006 | 6 (0,6%) | 0,60 | |

⁺Prozentuale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert, Angabe inkl. Standardabweichung. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel.
^{*} Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab 11.3.3.1.12 / ^{**} Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab 11.3.3.1.2 / [§] Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab 11.3.3.1.3 / ^{§§} Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab 11.3.3.1.7 / ⁺ Clinical Study Report Zusatzanalysen (24) Tab 11.3.3.1.6

Unerwünschte Ereignisse traten insgesamt unter Ticagrelor + ASS signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel + ASS, die Behandlung wurde UE-bedingt häufiger abgesetzt. Die höhere

Zahl unerwünschter Nebenwirkungen unter Ticagrelor + ASS ist vor allem auf einen Unterschied in der Häufigkeit nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zurückzuführen: Die Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ergab keinen Unterschied in der Inzidenz von SUE unter Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS. Insgesamt ergab sich somit ein Hinweis auf eine erhöhte Rate von UE unter Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS. Kein Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Nutzen fand sich in den beiden Behandlungsarmen hingegen hinsichtlich der Gesamtanzahl der SUE.

Neu aufgetretene Neoplasien (gesamt und maligne) waren in den beiden Gruppen gleich häufig. Es gab einen Hinweis auf die etwas geringere Inzidenz benignen Neubildungen in der Ticagrelorgruppe.

Dyspnoen sowie Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe waren unter Ticagrelor + ASS häufiger als unter Clopidogrel + ASS. Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe betrafen aber insgesamt weniger als 1% der mit Ticagrelor behandelten Patienten. Es ergab sich somit ein Hinweis, dass Ticagrelor + ASS häufiger als Clopidogrel + ASS zur Dyspnoe führt. Die Lungenfunktionsparameter waren durch eine Therapie mit Ticagrelor + ASS nicht negativ beeinflusst.(18) Darüber hinaus ließ sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS in der Indikation akutes Koronarsyndrom für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität (HR 0,60; KI 0,45-0,79; p-Wert=0,0003) und kardiovaskuläre Mortalität (HR 0,60; KI 0,44-0,81; p-Wert=0,0009) auch bei Patienten mit Dyspnoe nachweisen(18)(24), Tabelle 11.2.18 (G1).

Ventrikuläre Pausen von ≥ 3 sec Dauer im 1-wöchigen 24-Stunden-EKG traten unter Ticagrelor + ASS in der ersten Woche der Therapie signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel + ASS; Pausen ≥ 5 sec Dauer waren numerisch häufiger. Nach 30 Tagen der Therapie fanden sich im 1-wöchigen 24-Stunden-EKG hingegen keine Unterschiede in der Häufigkeit ventrikulärer Pausen. Es gab keinen Anhaltspunkt auf eine klinische Relevanz dieser Befunde, denn Bradykardie-bezogene UE traten unter Ticagrelor + ASS nicht häufiger auf als unter Clopidogrel + ASS. Insgesamt ergab sich somit ein Hinweis, dass die Häufigkeit von ventrikulären Pausen im Langzeit-EKG zu Beginn der Therapie mit Ticagrelor + ASS erhöht ist; keine Anhaltspunkte fanden sich auf eine Persistenz dieser Befunde über die Zeit oder auf eine klinische Relevanz der EKG-Veränderungen.

Unter der Therapie mit Ticagrelor + ASS traten Erhöhungen der Harnsäure- und Kreatininspiegel im Serum auf. Einen Monat nach Beendigung der Therapie fanden sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mehr. Insgesamt gab es somit einen Hinweis, dass die Therapie mit Ticagrelor + ASS häufiger mit einer Erhöhung der Harnsäure- und Kreatininspiegel im Serum einhergeht als die Therapie mit Clopidogrel + ASS. Es gab einen Hinweis, dass sich die Erhöhung dieser Laborwerte nach Beendigung der Therapie zurückbildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die

Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In dem Abschnitt der Subgruppenanalysen sind zunächst die Ergebnisse für die bewertungsrelevanten Subgruppen (IA/NSTEMI bzw. STEMI) aus der PLATO-Studie dargestellt, da der G-BA in einem Vorgespräch die Aufschlüsselung der in die PLATO-Studie eingeschlossenen AKS-Patienten in diese Indikationsgruppen empfohlen hatte. Auf eine weitere Aufschlüsselung der STEMI-Patienten nach Behandlungsstrategie wurde verzichtet, da STEMI-Patienten in Deutschland gemäß der geltenden Therapieleitlinien (1) in der Regel primär einer PCI zugeführt werden und erst ggf. sekundär eine CABG erhalten. Eine primär medikamentöse Behandlung der STEMI Patienten ist laut Therapieleitlinien nur dann angezeigt, wenn eine zügige invasive Behandlung nicht möglich ist, mit der Vorgabe den Patienten im Anschluss einer Angiographie bzw. einer Revaskularisierung innerhalb 24 Stunden zuzuführen. Es sollte mithilfe dieser Analysen untersucht werden, ob sich Belege

oder Hinweise auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS auch in diesen Subgruppen identifizieren lassen. Fokus dieser Analysen war also nicht die Identifizierung von Effektmodifikatoren / Interaktionen. Auf eine Berechnung von Interaktionstermen (IA/NSTEMI vs. STEMI) wurde daher in diesem ersten Abschnitt verzichtet. Die Reihenfolge der Darstellung der einzelnen Endpunkte entspricht der Reihenfolge der Abschnitte in Kapitel 4.3.1.3. Zusätzlich zur Aufschlüsselung in die Subgruppen IA/NSTEMI bzw. STEMI wurde eine weitere Unterteilung der Ergebnisse in der Studienpopulation und in der ASS ≤ 150 mg-Population vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4 zur Begründung und Definition der Populationen).

Im zweiten Abschnitt der Subgruppenanalysen werden dann Analysen zu möglichen Effektmodifikatoren / Interaktionen dargestellt, die für die einzelnen Populationen (AKS gesamt; IA/NSTEMI; STEMI) durchgeführt wurden.

Zu den Definitionen der dargestellten Endpunkte sowie zum jeweiligen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial wurde die Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte wie in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Einzelergebnisse sind nachfolgend in Tabellenform (ab Tabelle 4-38) aufgelistet.

Die Darstellung erfolgt jeweils für die Subgruppen IA/NSTEMI bzw. STEMI in der Gesamtpopulation der PLATO Studie sowie für das AKS gesamt, für IA/NSTEMI bzw. STEMI in der Subgruppe der PLATO-Studienpatienten, die den Kombinationspartner ASS in Dosierungen bis 150 mg erhalten hatten. Diese Subgruppe wird im Folgenden „ASS ≤ 150 mg-Population“ genannt.

Für die Gesamtpopulation der PLATO-Studie sind die Ergebnisse für die Kategorie ‚AKS Gesamt‘ nicht erneut angegeben, da sie bereits in den jeweiligen Unterabschnitten des Abschnitts 4.3.1.3 dargestellt sind. Die Beurteilung, ob Belege/Hinweise oder Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen vorliegen, erfolgte anhand der Subgruppenergebnisse der PLATO-Gesamtpopulation. Um dem deutschen Zulassungsstatus von Ticagrelor Rechnung zu tragen, wurden die Ergebnisse der ASS ≤ 150 mg-Population ergänzend dargestellt.

Zusammenfassend führten die Auswertungen zu folgenden Ergebnissen:

Kombinationsendpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall: Für den Primärendpunkt der PLATO-Studie konnte, genau wie in der Auswertung der Gesamtstudie, der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS für alle untersuchten Subgruppen belegt werden. Eine Überlegenheit ließ sich dabei sowohl in der Studienpopulation als auch in der ASS ≤ 150 mg-Population nachweisen.

Gesamtmortalität: In der Studienpopulation traten Todesfälle in der Gruppe der Patienten mit IA/NSTEMI unter Ticagrelor + ASS signifikant seltener auf als unter Clopidogrel + ASS. Für Patienten mit STEMI war das Ergebnis knapp nicht mehr signifikant ($p=0,0539$). In der ASS ≤ 150 mg-Population ließ sich für den Endpunkt Gesamtmortalität eine Überlegenheit

von Ticagrelor + ASS für alle untersuchten Gruppen nachweisen (AKS gesamt; IA/NSTEMI; STEMI). Da der Endpunkt Gesamtmortalität in der PLATO-Studie nicht mehr konfirmatorisch getestet werden konnte, ergab sich hiermit ein deutlicher Hinweis auf eine Überlegenheit von Ticagrelor + ASS bei allen untersuchten AKS-Subgruppen. Das knapp nicht mehr signifikante Ergebnis für die STEMI-Studienpopulation muss zumindest als starker Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen eingeschätzt werden. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für alle Subgruppen der ASS \leq 150 mg-Population.

Kardiovaskuläre Mortalität: In der Studienpopulation traten bei Patienten mit IA/NSTEMI kardiovaskuläre Todesfälle unter Ticagrelor + ASS signifikant seltener als unter Clopidogrel + ASS auf. Für Patienten mit STEMI war das Ergebnis in der Studienpopulation zwar numerisch günstiger, aber nicht mehr signifikant. In der ASS \leq 150 mg-Population ließ sich für alle untersuchten Subgruppen eine Überlegenheit von Ticagrelor + ASS beobachten. Da die kardiovaskuläre Mortalität in der PLATO-Studie konfirmatorisch getestet wurde, liegt somit ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS sowohl für die IA/NSTEMI-Patienten der Studienpopulation und der ASS \leq 150 mg-Population als auch für die STEMI-Patienten der ASS \leq 150 mg-Population für den untersuchten Endpunkt vor. In der STEMI Studienpopulation gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS.

Myokardinfarkt: Myokardinfarkte traten in der Studienpopulation unter Ticagrelor + ASS in der Subgruppe der IA/NSTEMI Patienten numerisch seltener auf als unter Clopidogrel + ASS, dieses Ergebnis verfehlte aber die Signifikanz. Bei Patienten mit STEMI war der Unterschied hingegen signifikant. In der ASS \leq 150 mg-Population zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Ticagrelor + ASS in allen untersuchten Subgruppen. Wie in der Analyse der Studien-Gesamtpopulation ergab sich somit für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS bei STEMI in der Studienpopulation und in der ASS \leq 150 mg-Population und bei IA/NSTEMI in der ASS \leq 150 mg-Population, bzw. ein Hinweis einer Überlegenheit in IA/NSTEMI-Gruppe der Studienpopulation.

Schlaganfall: In der Studienpopulation zeigten sich für Patienten mit IA/NSTEMI keine Unterschiede in der Häufigkeit von Schlaganfällen; bei Patienten mit STEMI traten Schlaganfälle unter Ticagrelor + ASS häufiger auf. In der ASS \leq 150 mg-Population zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede in der Schlaganfallrate bei Patienten mit IA/NSTEMI, bei Patienten mit STEMI traten numerisch mehr Schlaganfälle auf, der Unterschied war nicht signifikant. Insgesamt gab es somit für Patienten mit IA/NSTEMI keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS, während die numerisch erhöhte Schlaganfallrate bei Patienten mit STEMI als Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen in der Studienpopulation, nicht aber in der ASS \leq 150 mg-Population aufzufassen ist.

Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie: In allen untersuchten Subgruppen traten schwere, wiederauftretende kardiale Ischämien numerisch seltener unter Ticagrelor + ASS als unter Clopidogrel + ASS auf; dieser Unterschied erreichte aber für keine der Subgruppen die

Signifikanz. In der AKS-Gesamt Studienpopulation wurde ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beim Endpunkt „schwere wiederauftretende kardiale Ischämien“ gefunden, der sich in den Subgruppen nicht darstellte.

Kardiovaskuläre Re-Hospitalisierung: In keiner der untersuchten Subgruppen zeigten sich zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS Unterschiede in der Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache.

Blutungen: Insgesamt zeigten sich für keine der untersuchten Subgruppen Unterschiede in der Häufigkeit schwerer (Major)-Blutungen oder lebensbedrohlicher/tödlicher Blutungsereignisse. Es gab eine numerische Häufung nicht CABG-bezogener Blutungen in unter Ticagrelor + ASS für alle untersuchten Subgruppen, die aber in den Subgruppenanalysen keine statistische Signifikanz erreichten. CABG-bezogene Blutungen waren hingegen numerisch seltener unter der Therapie mit Ticagrelor + ASS. Schwere + leichte Blutungsereignisse traten in der Ticagrelor-Gruppe geringfügig aber signifikant häufiger auf, für STEMI Patienten war dieser Unterschied in der ASS ≤ 150 mg-Population nicht mehr signifikant. Auch bei den schweren + leichten Blutungen erklärte sich die erhöhte Blutungsrate mit einem Risikoanstieg nicht CABG-bezogener insbesondere leichter Blutungen, während CABG-bezogene Blutungen wiederum nicht unterschiedlich häufig auftraten.

Insgesamt gesehen ergab sich in der Subgruppenauswertung ein sehr ähnliches Bild wie in der Auswertung der gesamten PLATO-Studie. Die Gesamtzahl schwerer Blutungskomplikationen unterschied sich für Ticagrelor + ASS nicht von Clopidogrel + ASS. Dies gilt auch für die als besonders patientenrelevant anzusehenden lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungen. Es ergaben sich in der Patientengruppe AKS Gesamt und für die IA/NSTEMI-Patienten sowohl für die Studienpopulation als auch für die ASS ≤ 150 mg-Population Anhaltspunkte, dass nicht CABG-bezogene schwere Blutungen häufiger sind, sowie ein Hinweis, dass der Kombinationsendpunkt aus schweren + leichten Blutungsereignissen unter Ticagrelor + ASS häufiger auftritt als unter Clopidogrel + ASS. In der STEMI-Subgruppe fand sich nur ein Anhaltspunkt dafür, dass der Kombinationsendpunkt aus schweren + leichten Blutungsereignissen unter der Therapie mit Ticagrelor + ASS häufiger auftrat als unter Clopidogrel + ASS.

UE und SUE insgesamt, sowie weitere spezifische UE: Die beobachteten Häufigkeiten von UE und SUE insgesamt sowie von weiteren UE waren in den Subgruppen sehr ähnlich ausgeprägt wie in der gesamten PLATO-Studienpopulation, auch die Schlussfolgerungen waren daher sehr ähnlich: Es gab in allen Subgruppen einen Hinweis darauf, dass unter Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS UE insgesamt ebenso wie Therapieabbrüchen aufgrund von UE häufiger waren, jedoch gab es keinen Anhaltspunkt auf eine erhöhte Rate von SUE. Auch in den Subgruppen ergab sich kein Unterschied in der Rate von Neoplasien unter Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS.

Es fanden sich Hinweise für ein häufigeres Auftreten von Dyspnoe, reversiblen Erhöhungen der Harnsäure- und Kreatininspiegel, sowie auf eine erhöhte Häufigkeit von ventrikulären

Pausen im 7-tägigen Langzeit EKG zu Beginn der Therapie. In der STEMI Gruppe ergab sich das gleiche Profil für die Dyspnoe und reversible Erhöhungen der Harnsäure- und Kreatininspiegel, nicht aber für das Auftreten ventrikulärer Pausen sowie bradykarder Symptome.

Die Einzelergebnisse, die den vorherigen Einschätzungen zugrunde liegen, sind nachfolgend in Tabellenform aufgelistet. Für die Studienpopulation sind die Ergebnisse für die Kategorie ‚AKS gesamt‘ nicht erneut angegeben, da sie bereits in den jeweiligen Abschnitten in 4.3.1.3 dargestellt sind.

Tabelle 4-38: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms - Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|---------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Studienpopulation* | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 556 (10,6%) | 5513 | 642 (12,5%) | 0,86 (0,76-0,96) | 0,0073 |
| STEMI ¹ | 3496 | 281 (8,5%) | 3530 | 337 (10,1%) | 0,84 (0,72-0,98) | 0,0303 |
| ASS \leq 150 mg-Population* | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 594 (7,9%) | 8034 | 759 (10,2%) | 0,78 (0,70-0,87) | <0,0001 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 397 (8,9%) | 4751 | 491 (11,2%) | 0,81 (0,71-0,92) | 0,0015 |
| STEMI ² | 3145 | 182 (6,2%) | 3162 | 252 (8,5%) | 0,72 (0,60-0,87) | 0,0007 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

²ASS-Erhaltungsdosis \leq 150 mg (siehe 4.3.1.3.2 zur exakten Definition der ASS \leq 150 mg-Population)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Daten aus (24) Tabelle 11.2.3.1 G2-G6

Tabelle 4-39: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt Gesamtmortalität in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|---------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Studienpopulation* | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 228 (4,4%) | 5513 | 289 (5,8%) | 0,78 (0,66-0,93) | 0,0056 |
| STEMI ¹ | 3496 | 149 (4,5%) | 3530 | 186 (5,6%) | 0,81 (0,65-1,00) | 0,0539 |
| ASS \leq 150 mg-Population* | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 269 (3,6%) | 8034 | 376 (5,1%) | 0,71 (0,61-0,84) | <0,0001 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 165 (3,8%) | 4751 | 226 (5,3%) | 0,73 (0,60-0,89) | 0,0022 |
| STEMI ² | 3145 | 93 (3,1%) | 3162 | 135 (4,5%) | 0,69 (0,53-0,90) | 0,0062 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).
²ASS-Erhaltungsdosis \leq 150 mg (siehe 4.3.1.3.2 zur exakten Definition der ASS \leq 150 mg-Population)
ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).
*Daten aus (24), Tabelle 11.2.3.1 G2-G6

Tabelle 4-40: Studien- und ASS \leq 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|--|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|---------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Studienpopulation | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 192 (3,7%) | 5513 | 251 (5,0%) | 0,76 (0,63-0,92) | 0,0040 |
| STEMI ¹ | 3496 | 140 (4,2%) | 3530 | 164 (4,9%) | 0,86 (0,69-1,08) | 0,1989 |
| ASS \leq 150 mg-Population | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 231 (3,1%) | 8034 | 325 (4,4%) | 0,71 (0,60-0,84) | <0,0001 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 137 (3,1%) | 4751 | 197 (4,6%) | 0,70 (0,56-0,87) | 0,0012 |
| STEMI ² | 3145 | 84 (2,8%) | 3162 | 116 (3,9%) | 0,73 (0,55-0,96) | 0,0260 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).
²ASS-Erhaltungsdosis \leq 150 mg (siehe Abschnitt *** zur exakten Definition der ASS \leq 150 mg-Population)
ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).
*Daten aus (24), Tabelle 11.2.3.1 G2-G6

Tabelle 4-41: Studien- und ASS ≤ 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt „Myokardinfarkt“ in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Studienpopulation* | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 364 (7,0%) | 5513 | 399 (7,8%) | 0,90 (0,78-1,04) | 0,1560 |
| STEMI ¹ | 3496 | 136 (4,2%) | 3530 | 184 (5,7%) | 0,74 (0,59-0,93) | 0,0082 |
| ASS ≤ 150 mg-Population* | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 360 (4,8%) | 8034 | 453 (6,1%) | 0,79 (0,69-0,91) | 0,0008 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 260 (5,9%) | 4751 | 307 (7,0%) | 0,85 (0,72-1,00) | 0,0473 |
| STEMI ² | 3145 | 96 (3,3%) | 3162 | 140 (4,8%) | 0,68 (0,53-0,89) | 0,004 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

²ASS-Erhaltungsdosis ≤ 150 mg (siehe 4.3.1.3.2 zur exakten Definition der ASS ≤ 150 mg-Population)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Daten aus (24), Tabelle 11.2.3.1 G2-G6

Tabelle 4-42: Studien- und ASS ≤ 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt „Schlaganfall“ in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---------------------------------|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N (%) | Ereignisse N (%) | | |
| Studienpopulation* | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 74 (1,4%) | 5513 | 76 (1,5%) | 0,97 (0,70-1,33) | 0,8294 |
| STEMI ¹ | 3496 | 47 (1,5%) | 3530 | 29 (0,9%) | 1,64 (1,03-2,61) | 0,0359 |
| ASS ≤ 150 mg-Population* | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 97 (1,3%) | 8034 | 82 (1,1%) | 1,18 (0,88-1,58) | 0,2669 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 58 (1,3%) | 4751 | 58 (1,4%) | 1,00 (0,70-1,44) | 0,9914 |
| STEMI ² | 3145 | 36 (1,3%) | 3162 | 24 (0,8%) | 1,51 (0,90-2,53) | 0,1181 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

²ASS-Erhaltungsdosis ≤ 150 mg (siehe 4.3.1.3.2 zur exakten Definition der ASS ≤ 150 mg-Population)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Daten aus (24) Tabelle 11.2.3.1 G2-G6

Tabelle 4-43: Studien- und ASS ≤ 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Studienpopulation* | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 213 (4,1%) | 5513 | 230 (4,5%) | 0,92 (0,76-1,10) | 0,3604 |
| STEMI ¹ | 3496 | 86 (2,7%) | 3530 | 107 (3,3%) | 0,81 (0,61-1,08) | 0,1457 |
| ASS ≤ 150 mg-Population* | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 257 (3,4%) | 8034 | 301 (4,0%) | 0,85 (0,72-1,00) | 0,0571 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 180 (4,0%) | 4751 | 198 (4,5%) | 0,91 (0,74-1,11) | 0,3567 |
| STEMI ² | 3145 | 75 (2,6%) | 3162 | 95 (3,2%) | 0,79 (0,58-1,07) | 0,1275 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

²ASS-Erhaltungsdosis ≤ 150 mg (siehe 4.3.1.3.2 zur exakten Definition der ASS ≤ 150 mg-Population)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Daten aus (24) Tab 11.2.3.1 G2-G6

Tabelle 4-44: Studien- und ASS ≤ 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ in der Studie D5130C05262 (PLATO)*

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|--------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Studienpopulation | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5554 | 488 (9,6%) | 5513 | 488 (10,0%) | 0,99 (0,88-1,13) | 0,9255 |
| STEMI ¹ | 3496 | 180 (5,9%) | 3530 | 212 (6,7%) | 0,85 (0,70-1,04) | 0,1181 |
| ASS ≤ 150 mg-Population | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 570 (7,8%) | 8034 | 613 (8,5%) | 0,93 (0,83-1,04) | 0,1886 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 401 (9,2%) | 4751 | 418 (9,8%) | 0,96 (0,84-1,10) | 0,5779 |
| STEMI ² | 3145 | 161 (5,8%) | 3162 | 187 (6,5%) | 0,86 (0,70-1,06) | 0,1603 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

²ASS-Erhaltungsdosis ≤ 150 mg (siehe 4.3.1.3.2 zur exakten Definition der ASS ≤ 150 mg-Population)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Daten aus (24) Rehospitalisation

Tabelle 4-45: Studien- und ASS ≤ 150 mg-Population; gruppiert nach Art des akuten Koronarsyndroms – Endpunkt Blutung in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|---|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Schwere Blutungsereignisse (gesamt)* | | | | | | |
| Studienpopulation | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 668 (13,5%) | 5467 | 647 (13,1%) | 1,04 (0,93-1,16) | 0,5021 |
| STEMI ¹ | 3481 | 273 (8,6%) | 3505 | 263 (8,3%) | 1,04 (0,88-1,23) | 0,6491 |
| ASS ≤ 150 mg-Population | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 802 (11,0%) | 8034 | 773 (10,6%) | 1,04 (0,94-1,15) | 0,4155 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 558 (13,0%) | 4751 | 529 (12,3%) | 1,07 (0,95-1,20) | 0,2742 |
| STEMI ² | 3145 | 233 (8,1%) | 3162 | 229 (7,9%) | 1,02 (0,85-1,22) | 0,8637 |
| Schwere Blutungsereignisse (nicht CABG-bezogen)* | | | | | | |
| Studienpopulation | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 224 (4,7%) | 5467 | 189 (4,0%) | 1,20 (0,99-1,45) | 0,0670 |
| STEMI ¹ | 3481 | 128 (4,0%) | 3505 | 110 (3,3%) | 1,17 (0,91-1,51) | 0,2272 |
| ASS ≤ 150 mg-Population | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 305 (4,3%) | 8034 | 261 (3,6%) | 1,18 (1,00-1,39) | 0,0549 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 188 (4,5%) | 4751 | 160 (3,9%) | 1,19 (0,97-1,48) | 0,0981 |
| STEMI ² | 3145 | 113 (3,9%) | 3162 | 95 (3,2%) | 1,19 (0,91-1,57) | 0,2022 |
| Schwere Blutungsereignisse (CABG-bezogen)* | | | | | | |
| Studienpopulation | | | | | | |
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 460 (9,2%) | 5467 | 480 (9,6%) | 0,96 (0,84-1,09) | 0,5177 |
| STEMI ¹ | 3481 | 148 (4,7%) | 3505 | 161 (5,2%) | 0,92 (0,73-1,15) | 0,4443 |
| ASS ≤ 150 mg-Population | | | | | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 513 (7,0%) | 8034 | 536 (7,4%) | 0,96 (0,85-1,08) | 0,4918 |

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 383 (8,9%) | 4751 | 386 (8,9%) | 1,00 (0,87-1,15) | 0,9863 |
| STEMI ² | 3145 | 123 (4,4%) | 3162 | 141 (5,0%) | 0,87 (0,68-1,10) | 0,2443 |

Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse***Studienpopulation**

| | | | | | | |
|------------------------|------|------------|------|------------|------------------|--------|
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 342 (6,9%) | 5467 | 332 (6,7%) | 1,04 (0,89-1,20) | 0,6502 |
| STEMI ¹ | 3481 | 137 (4,2%) | 3505 | 134 (4,2%) | 1,03 (0,81-1,30) | 0,8359 |

ASS ≤ 150 mg-Population

| | | | | | | |
|-------------------------|------|------------|------|------------|------------------|--------|
| AKS gesamt ² | 8025 | 398 (5,4%) | 8034 | 390 (5,3%) | 1,03 (0,89-1,18) | 0,7221 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 285 (6,6%) | 4751 | 264 (6,2%) | 1,09 (0,93-1,29) | 0,2891 |
| STEMI ² | 3145 | 108 (3,7%) | 3162 | 116 (4,0%) | 0,93 (0,72-1,21) | 0,5880 |

Tödliche Blutungsereignisse***Studienpopulation**

| | | | | | | |
|------------------------|------|-----------|------|-----------|------------------|--------|
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 11 (0,2%) | 5467 | 20 (0,4%) | 0,55 (0,27-1,16) | 0,1164 |
| STEMI ¹ | 3481 | 9 (0,3%) | 3505 | 3 (0,1%) | n.b. | n.b. |

ASS ≤ 150 mg-Population

| | | | | | | |
|-------------------------|------|-----------|------|-----------|------------------|--------|
| AKS gesamt ² | 8025 | 17 (0,3%) | 8034 | 17 (0,2%) | 1,01 (0,51-1,97) | 0,9880 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 11 (0,3%) | 4751 | 14 (0,4%) | 0,80 (0,36-1,76) | 0,5742 |
| STEMI ² | 3145 | 6 (0,2%) | 3162 | 3 (0,1%) | n.b. | n.b. |

Schwere + leichte Blutungsereignisse (gesamt)****Studienpopulation**

| | | | | | | |
|------------------------|------|-------------|------|-------------|------------------|--------|
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 912 (18,4%) | 5467 | 834 (16,9%) | 1,11 (1,01-1,21) | 0,0371 |
| STEMI ¹ | 3481 | 402 (12,6%) | 3505 | 358 (11,2%) | 1,13 (0,98-1,30) | 0,0897 |

ASS ≤ 150 mg-Population

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| AKS gesamt ² | 8025 | 1131 (15,5%) | 8034 | 1027 (14,0%) | 1,11 (1,02-1,21) | 0,0141 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 767 (17,9%) | 4751 | 693 (16,1%) | 1,13 (1,02-1,25) | 0,0219 |
| STEMI ² | 3145 | 351 (12,2%) | 3162 | 316 (10,8%) | 1,12 (0,96-1,30) | 0,1599 |

Schwere + leichte Blutungsereignisse (nicht CABG-bezogen)****Studienpopulation**

| | | | | | | |
|------------------------|------|------------|------|------------|------------------|--------|
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 454 (9,5%) | 5467 | 363 (7,7%) | 1,27 (1,11-1,46) | 0,0007 |
| STEMI ¹ | 3481 | 246 (7,7%) | 3505 | 193 (5,9%) | 1,29 (1,07-1,55) | 0,0086 |

ASS ≤ 150 mg-Population

| | | | | | | |
|-------------------------|------|------------|------|------------|------------------|--------|
| AKS gesamt ² | 8025 | 609 (8,4%) | 8034 | 491 (6,8%) | 1,25 (1,11-1,41) | 0,0002 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 385 (9,2%) | 4751 | 310 (7,4%) | 1,27 (1,09-1,47) | 0,0018 |
| STEMI ² | 3145 | 219 (7,5%) | 3162 | 172 (5,7%) | 1,28 (1,05-1,57) | 0,0145 |

Schwere + leichte Blutungsereignisse (CABG-bezogen)****Studienpopulation**

| | | | | | | |
|------------------------|------|------------|------|-------------|------------------|--------|
| IA/NSTEMI ¹ | 5503 | 488 (9,8%) | 5467 | 522 (10,4%) | 0,93 (0,83-1,06) | 0,2745 |
| STEMI ¹ | 3481 | 165 (5,3%) | 3505 | 177 (5,8%) | 0,93 (0,75-1,15) | 0,4973 |

ASS ≤ 150 mg-Population

| | | | | | | |
|-------------------------|------|------------|------|------------|------------------|--------|
| AKS gesamt ² | 8025 | 554 (7,6%) | 8034 | 588 (8,1%) | 0,94 (0,84-1,06) | 0,3159 |
| IA/NSTEMI ² | 4725 | 407 (9,4%) | 4751 | 424 (9,7%) | 0,97 (0,84-1,11) | 0,6227 |
| STEMI ² | 3145 | 139 (5,0%) | 3162 | 155 (5,5%) | 0,89 (0,71-1,12) | 0,3198 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

²ASS-Erhaltungsdosis ≤ 150 mg (siehe Abschnitt *** zur exakten Definition der ASS ≤ 150 mg-Population)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage). n.b. = nicht berechnet, da Anzahl Ereignisse <10.

*Daten aus (24), Tabelle 11.3.2.2.4.2

**Daten aus (24) Tabelle 11.3.2.2.4.1

Tabelle 4-46: Ergebnisse für weitere UE – Studienpopulation, IA/NSTEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert |
|--|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse* (UE) | 5503 | 4008 (72,8%) | 5467 | 3794 (69,4%) | <0,0001 |
| Studienabbrüche aufgrund von UE* | 5503 | 483 (8,8%) | 5467 | 332 (6,1%) | <0,0001 |
| Schwerwiegende UE (SUE)* | 5503 | 1103 (20,0%) | 5467 | 1114 (20,4%) | 0,67 |
| Neoplasien, insgesamt** | 5503 | 81 (1,5%) | 5467 | 95 (1,7%) | 0,29 |
| Neoplasien, maligne** | 5503 | 73 (1,3%) | 5467 | 75 (1,4%) | 0,87 |
| Neoplasien, benigne** | 5503 | 9 (0,2%) | 5467 | 21 (0,4%) | 0,03 |
| Dyspnoe [§] | 5503 | 804 (14,6%) | 5467 | 429 (7,8%) | <0,0001 |
| Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe [§] | 5503 | 65 (1,2%) | 5467 | 8 (0,1%) | <0,0001 |
| Bradykardie-bezogene UE^{§§} | | | | | |
| Schrittmacherimplantation | 5503 | 32 (0,6%) | 5467 | 39 (0,7%) | 0,41 |
| Synkope | 5503 | 65 (1,2%) | 5467 | 45 (0,8%) | 0,07 |
| Bradykardie | 5503 | 234 (4,3%) | 5467 | 191 (3,5%) | 0,04 |
| AV-Block | 5503 | 28 (0,5%) | 5467 | 31 (0,6%) | 0,70 |
| Harnsäureerhöhung im Serum⁺ | | | | | |
| 1 Monat | | 13 ± 53 | | 5 ± 46 | <,001 |
| 12 Monate | | 15 ± 61 | | 6 ± 33 | <,001 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 7 ± 50 | | 8 ± 55 | 0,68 |
| Kreatininerhöhung im Serum⁺⁺ | | | | | |
| 1 Monat | | 10 ± 22 | | 8 ± 19 | <0,001 |
| 12 Monate | | 11 ± 22 | | 9 ± 22 | 0,003 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 10 ± 23 | | 9 ± 22 | 0,57 |
| Ventrikuläre Pausen | | | | | |

| Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert |
|--|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | |
| Woche 1 | | | | | |
| Pausen \geq 3 sec | 966 | 58 (6,0%) | 969 | 35 (3,6%) | 0,01 |
| Pausen \geq 5 sec | 966 | 22 (2,3%) | 969 | 11 (1,1%) | 0,06 |
| Ventrikuläre Pausen | | | | | |
| Nach 30 Tagen | | | | | |
| Pausen \geq 3 sec | 655 | 17 (2,6%) | 713 | 13 (1,8%) | 0,36 |
| Pausen \geq 5 sec | 655 | 7 (1,1%) | 713 | 4 (0,6%) | 0,37 |
| [†] Prozentuale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert, Angabe inkl. Standardabweichung. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. * (24)Tabelle 11.3.3.1.12 ** (24) Tabelle 11.3.7.7.2/3 § (24) Tabelle 11.3.7.1.1.7 §§ (24) Tabelle 11.3.7.2.1.8 + (24) Tabelle 11.3.7.3.1.1 ++ (24) Tabelle 11.3.7.4.1.6 #Clinical Study Report Zusatzanalyse (24)Tabelle 11.3.2.1.1 | | | | | |

Tabelle 4-47: Ergebnisse für weitere UE – Studienpopulation, STEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert |
|---|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE)* | 3481 | 2544 (73,1%) | 3505 | 2456 (70,1%) | 0,005 |
| Studienabbrüche aufgrund von UE* | 3481 | 182 (5,2%) | 3505 | 148 (4,2%) | 0,0485 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* | 3481 | 724 (20,8%) | 3505 | 708 (20,2%) | 0,5534 |
| Neoplasien, insgesamt** | 3481 | 50 (1,4%) | 3505 | 56 (1,6%) | 0,63 |
| Neoplasien, maligne*** | 3481 | 42 (1,2%) | 3505 | 43 (1,2%) | 1,00 |
| Neoplasien, benigne*** | 3481 | 8 (0,2%) | 3505 | 13 (0,4%) | 0,38 |
| Dyspnoe [§] | 3481 | 439 (12,6%) | 3505 | 277 (7,9%) | <0,001 |
| Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe [§] | 3481 | 13 (0,4%) | 3505 | 4 (0,1%) | 0,03 |
| Bradykardie-bezogene UE^{§§} | | | | | |
| Schrittmacherimplantation | 3481 | 48 (1,4%) | 3505 | 40 (1,1%) | 0,39 |
| Synkope | 3481 | 34 (1,0%) | 3505 | 29 (0,8%) | 0,53 |
| Bradykardie | 3481 | 171 (4,9%) | 3505 | 179 (5,1%) | 0,74 |
| AV-Block | 3481 | 37 (1,1%) | 3505 | 35 (1,0%) | 0,81 |
| Harnsäureerhöhung im Serum^{+§§§} | | | | | |
| 1 Monate | | 16 ± 30 | | 9 ± 42 | <0,001 |
| 12 Monate | | 16 ± 34 | | 8 ± 29 | <0,001 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 8 ± 31 | | 9 ± 36 | 0,83 |
| Kreatininerhöhung⁺ im Serum⁺ | | | | | |
| 1 Monate | | 11 ± 21 | | 10 ± 23 | 0,08 |
| 12 Monate | | 12 ± 22 | | 11 ± 22 | 0,05 |

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | |
|----------------------------------|--|---------|--|---------|--|------|
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 11 ± 21 | | 11 ± 22 | | 0,84 |
|----------------------------------|--|---------|--|---------|--|------|

Ventrikuläre Pausen⁺⁺
Woche 1

| | | | | | | |
|---------------|-----|-----------|-----|-----------|--|------|
| Pausen ≥3 sec | 441 | 22 (5,0%) | 415 | 16 (3,9%) | | 0,51 |
|---------------|-----|-----------|-----|-----------|--|------|

| | | | | | | |
|---------------|-----|----------|-----|----------|--|------|
| Pausen ≥5 sec | 441 | 7 (1,6%) | 415 | 6 (1,4%) | | 1,00 |
|---------------|-----|----------|-----|----------|--|------|

Ventrikuläre Pausen
Nach 30 Tagen

| | | | | | | |
|---------------|-----|----------|-----|----------|--|------|
| Pausen ≥3 sec | 310 | 4 (1,3%) | 281 | 4 (1,4%) | | 1,00 |
|---------------|-----|----------|-----|----------|--|------|

| | | | | | | |
|---------------|-----|----------|-----|----------|--|------|
| Pausen ≥5 sec | 310 | 1 (0,3%) | 281 | 2 (0,7%) | | 0,61 |
|---------------|-----|----------|-----|----------|--|------|

[†]Prozentuale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert, Angabe inkl. Standardabweichung. Tica = Ticagrelor.

Clopi = Clopidogrel.

* (24) Tabelle 11.3.3.1.12

** (24) Tabelle 11.3.7.7.2

*** (24) Tabelle 11.3.7.7.3

§ (24) Tabelle 11.3.7.1.1.7

§§ (24) Tabelle 11.3.7.2.1.8

§§§ (24) Tabelle 11.3.7.3.1.1

+ (24) Tabelle 11.3.7.4.1.6

++ (24) Tabelle 11.3.2.1.1

Tabelle 4-48: Ergebnisse für weitere UE – ASS ≤ 150 mg-Population, AKS gesamt in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert |
|--|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N (%) | Ereignisse N (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse* (UE) | 8025 | 5834 (72,7%) | 8034 | 5554 (69,1%) | <0,001 |
| Studienabbrüche aufgrund von UE* | 8025 | 551 (6,9%) | 8034 | 408 (5,1%) | <0,001 |
| Schwerwiegende UE* (SUE) | 8025 | 1574 (19,6%) | 8034 | 1584 (19,7%) | 0,87 |
| Neoplasien, insgesamt** | 8025 | 118 (1,5%) | 8034 | 128 (1,6%) | 0,56 |
| Neoplasien, maligne*** | 8025 | 102 (1,3%) | 8034 | 102 (1,3%) | 1,00 |
| Neoplasien, benigne*** | 8025 | 17 (0,2%) | 8034 | 27 (0,3%) | 0,17 |
| Dyspnoe [§] | 8025 | 1087 (13,6%) | 8034 | 632 (7,9%) | <0,001 |
| Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe [§] | 8025 | 67 (0,8%) | 8034 | 13 (0,2%) | <0,001 |
| Bradykardie-bezogene UE^{§§} | | | | | |
| Schrittmacherimplantation | 8025 | 70 (0,9%) | 8034 | 63 (0,8%) | 0,54 |
| Synkope | 8025 | 93 (1,2%) | 8034 | 66 (0,8%) | 0,03 |
| Bradykardie | 8025 | 362 (4,5%) | 8034 | 330 (4,1%) | 0,21 |
| AV-Block | 8025 | 60 (0,8%) | 8034 | 56 (0,7%) | 0,71 |
| Harnsäureerhöhung⁺ im Serum⁺ | | | | | |
| 1 Monate | | 14±47 | | 6±38 | < 0,001 |
| 12 Monate | | 15±53 | | 7±32 | < 0,001 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 7±45 | | 8±40 | 0,96 |
| Kreatininerhöhung⁺⁺ im Serum⁺ | | | | | |
| 1 Monate | | 10±21 | | 8±21 | 0,003 |
| 12 Monate | | 11±22 | | 9±22 | 0,002 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 10±22 | | 10±22 | 0,84 |
| Ventrikuläre Pausen⁺⁺⁺ | | | | | |

Woche 1

| | | | | | |
|---------------------|------|-----------|------|-----------|------|
| Pausen ≥ 3 sec | 1248 | 72 (5,8%) | 1220 | 44 (3,6%) | 0,01 |
| Pausen ≥ 5 sec | 1248 | 24 (1,9%) | 1220 | 15 (1,2%) | 0,20 |

Ventrikuläre Pausen⁺⁺⁺

Nach 30 Tagen

| | | | | | |
|---------------------|-----|-----------|-----|-----------|------|
| Pausen ≥ 3 sec | 866 | 17 (2,0%) | 879 | 14 (1,6%) | 0,59 |
| Pausen ≥ 5 sec | 866 | 6 (0,7%) | 879 | 5 (0,6%) | 0,77 |

[†]Prozentuale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert, Angabe inkl. Standardabweichung. Tica = Ticagrelor.
Clopi = Clopidogrel.

* (24)Tabelle 11.3.3.1.12

** (24)Tabelle 11.3.7.7.2

*** (24)Tabelle 11.3.7.3

§ (24)Tabelle 11.3.7.1.1.7

§§ (24)Tabelle 11.3.7.2.1.8

+ (24)Tabelle 11.3.7.3.1.1

++ (24)Tabelle 11.3.7.4.1.6

+++Clinical Study Report Zusatzanalyse (24)Tabelle 11.3.2.1.1

Tabelle 4-49: Ergebnisse für weitere UE – ASS ≤ 150 mg-Population, IA/NSTEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert |
|---|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N (%) | Ereignisse N (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE)* | 4725 | 3418 (72,3%) | 4751 | 3258 (68,6%) | <0,001 |
| Studienabbrüche aufgrund von UE* | 4725 | 389 (8,2%) | 4751 | 273 (5,7%) | <0,001 |
| Schwerwiegende UE (SUE)* | 4725 | 929 (19,7%) | 4751 | 941 (19,8%) | 0,88 |
| Neoplasien, insgesamt** | 4725 | 69 (1,5%) | 4751 | 77 (1,6%) | 0,56 |
| Neoplasien, maligne*** | 4725 | 61 (1,3%) | 4751 | 62 (1,3%) | 1,00 |
| Neoplasien, benigne*** | 4725 | 9 (0,2%) | 4751 | 16 (0,3%) | 0,23 |
| Dyspnoe [§] | 4725 | 662 (14,0%) | 4751 | 368 (7,7%) | <0,001 |
| Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe [§] | 4725 | 54 (1,1%) | 4751 | 8 (0,2%) | <0,001 |
| Bradykardie-bezogene UE^{§§} | | | | | |
| Schrittmacherimplantation | 4725 | 26 (0,6%) | 4751 | 33 (0,7%) | 0,43 |
| Synkope | 4725 | 60 (1,3%) | 4751 | 35 (0,7%) | 0,01 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|--|------|------------|------|------------|--------|
| Bradykardie | 4725 | 206 (4,4%) | 4751 | 164 (3,5%) | 0,02 |
| AV-Block | 4725 | 25 (0,5%) | 4751 | 28 (0,6%) | 0,78 |
| Harnsäureerhöhung im Serum⁺ | | | | | |
| 1 Monate | | 13±56 | | 5±34 | <0,001 |
| 12 Monate | | 15±63 | | 6±34 | <0,001 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 7±53 | | 7±42 | 0,88 |
| Kreatininerhöhung im Serum⁺⁺ | | | | | |
| 1 Monate | | 9±22 | | 7±19 | 0,01 |
| 12 Monate | | 10±22 | | 9±22 | 0,01 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 9±22 | | 9±21 | 0,90 |
| Ventrikuläre Pausen⁺⁺⁺ | | | | | |
| Woche 1 | | | | | |
| Pausen ≥3 sec | 822 | 51 (6,2%) | 823 | 29 (3,5%) | 0,01 |
| Pausen ≥5 sec | 822 | 18 (2,2%) | 823 | 9 (1,1%) | 0,08 |
| Ventrikuläre Pausen⁺⁺⁺ | | | | | |
| Nach 30 Tagen | | | | | |
| Pausen ≥3 sec | 567 | 14 (2,5%) | 616 | 11 (1,8%) | 0,43 |
| Pausen ≥5 sec | 567 | 6 (1,1%) | 616 | 4 (0,6%) | 0,53 |

⁺Prozentuale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert, Angabe inkl. Standardabweichung. Tica = Ticagrelor.
Clopi = Clopidogrel.
* (24)Tabelle 11.3.3.1.12
** (24)Tabelle 11.3.7.7.2
*** (24)Tabelle 11.3.7.7.3
§ (24)Tabelle 11.3.7.1.1.7
§§ (24)Tabelle 11.3.7.2.1.8
+ (24)Tabelle 11.3.7.3.1.1
++ (24)Tabelle 11.3.7.4.1.6
+++ (24)Tabelle 11.3.2.1.1

Tabelle 4-50: Ergebnisse für weitere UE – ASS ≤ 150 mg-Population, STEMI in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Endpunkt | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | p-Wert |
|--|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N (%) | Ereignisse N (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE)* | 3145 | 2303 (73,2%) | 3162 | 2206 (69,8%) | 0,002 |
| Studienabbrüche aufgrund von UE* | 3145 | 150 (4,8%) | 3162 | 124 (3,9%) | 0,11 |
| Schwerwiegende UE (SUE)* | 3145 | 624 (19,8%) | 3162 | 615 (19,4%) | 0,70 |
| Neoplasien, insgesamt** | 3145 | 48 (1,5%) | 3162 | 51 (1,6%) | 0,84 |
| Neoplasien, maligne*** | 3145 | 41 (1,3%) | 3162 | 40 (1,3%) | 0,91 |
| Neoplasien, benigne*** | 3145 | 7 (0,2%) | 3162 | 11 (0,3%) | 0,48 |
| Dyspnoe [§] | 3145 | 406 (12,9%) | 3162 | 253 (8,0%) | <0,001 |
| Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe ^{§§} | 3145 | 13 (0,4%) | 3162 | 4 (0,1%) | 0,03 |
| Bradykardie-bezogene UE^{§§§} | | | | | |
| Schrittmacherimplantation | 3145 | 43 (1,4%) | 3162 | 30 (0,9%) | 0,13 |
| Synkope | 3145 | 32 (1,0%) | 3162 | 29 (0,9%) | 0,70 |
| Bradykardie | 3145 | 155 (4,9%) | 3162 | 164 (5,2%) | 0,65 |
| AV-Block | 3145 | 33 (1,0%) | 3162 | 28 (0,9%) | 0,52 |
| Harnsäure im Serum⁺# | | | | | |
| 1 Monate | | 16±30 | | 9±43 | <0,001 |
| 12 Monate | | 16±35 | | 8±29 | <0,001 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 9±31 | | 9±36 | 0,88 |
| Kreatinin im Serum⁺## | | | | | |
| 1 Monate | | 11±21 | | 10±23 | 0,09 |
| 12 Monate | | 12±22 | | 11±22 | 0,05 |
| 1 Monat nach Ende der Behandlung | | 11±21 | | 11±22 | 0,89 |
| Ventrikuläre Pausen^{###} | | | | | |
| Woche 1 | | | | | |

| | | | | | |
|--|-----|-----------|-----|-----------|------|
| Pausen ≥ 3 sec | 398 | 19 (4,8%) | 379 | 15 (4,0%) | 0,60 |
| Pausen ≥ 5 sec | 398 | 6 (1,5%) | 379 | 6 (1,6%) | 1,00 |
| Ventrikuläre Pausen^{###} | | | | | |
| Nach 30 Tagen | | | | | |
| Pausen ≥ 3 sec | 284 | 3 (1,1%) | 255 | 3 (1,2%) | 1,00 |
| Pausen ≥ 5 sec | 284 | 0 (0,0%) | 255 | 1 (0,4%) | NR |

[†]Prozentuale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert, Angabe inkl. Standardabweichung. Tica = Ticagrelor.
Clopi = Clopidogrel.

* (24)Tabelle 11.3.3.1.12

** (24)Tabelle 11.3.7.7.2

*** (24)Tabelle 11.3.7.7.3

§ (24)Tabelle 11.3.7.1.1.7

§§ (24)Tabelle 11.3.7.2.1.8

(24)Tabelle 11.3.7.3.1.1

(24)Tabelle 11.3.7.4.1.6

(24)Tabelle 11.3.2.1.1

Subgruppenanalysen zur Identifizierung von potenziellen Effekmodifikatoren

In den folgenden Abbildung 10 und Abbildung 11 sind die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zum potenziellen Einfluss von Effekmodifikatoren auf den primären Wirksamkeitsendpunkt der PLATO-Studie (Kombinationsendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall) und zum primären Blutungsendpunkt (schwere Blutungen) dargestellt. Die Tests auf Interaktion wurden in der gesamten Studienpopulation sowie in den Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI durchgeführt. Wie in den Methoden beschrieben, wurde nicht für multiples Testen korrigiert; die Ergebnisse der Subgruppenanalysen können daher nur als explorativ/hypothesengenerierend gewertet werden. Folgende Überlegung macht das deutlich: Werden 23 Tests auf Interaktion in 2 unabhängigen Populationen (IA/NSTEMI und STEMI) durchgeführt (wie in jeder der folgenden Tabellen), so ist die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens ein falsch positives Interaktionsergebnis pro Tabelle beobachtet wird, bereits größer als 90% (dabei ist die Gesamtpopulation noch nicht einmal berücksichtigt). Die Ergebnisse der Interaktionstests sind im Folgenden zusammengefasst:

Wirksamkeitsendpunkt: Statistisch signifikante Interaktionsterme ($p < 0,05$) fanden sich für folgende Charakteristika:

- Gewicht nach geschlechtsspezifischem Median (Männer < 82 kg/Frauen < 71 kg vs. Männer ≥ 82 kg/Frauen ≥ 71 kg): In der primären PLATO-Studienpopulation war der protektive Effekt bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt bei den Patienten in der höheren Gewichtskategorie stärker ausgeprägt als in der geringeren (HR=0.76; 95%KI 0.67-0.87 bzw. HR=0.93; 95%KI 0.82-1.05). Dieser Effekt stammte in erster Linie von Patienten

mit IA/NSTEMI ($p=0.0504$), war aber bei Patienten mit STEMI nicht zu beobachten ($p=0.4454$). Es erscheint daher wahrscheinlich, dass es sich hier nicht um einen klinisch relevanten Effektmodifikator handelt, sondern vermutlich um einen Zufallsbefund.

- Region (Asien und Australien / Zentral- und Südamerika / Europa, mittlerer Osten und Afrika / Nordamerika): Der statistische signifikante Interaktionstest in der primären PLATO-Studienpopulation erklärt sich in erster Linie aus den vom allgemeinen Trend abweichenden Studienergebnissen aus Nordamerika. Detaillierte Analysen legen nahe, dass die in Nordamerika häufig eingesetzten hohen ASS Dosierungen von über 150 mg einen entscheidenden Einfluss auf die unterschiedlichen Ergebnisse hatten.(32) Ein Zufallsbefund lässt sich jedoch nicht mit Sicherheit ausschließen. Auf Basis dieser Analysen erfolgte in der europäischen Zulassung für Ticagrelor eine Empfehlung für die Kombination mit ASS in einer Dosierung von 75-150 mg. Um diese Vorgaben auch in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde ergänzend zur Gesamtstudienpopulation eine ASS \leq 150 mg-Population mit ASS-Dosierungen von höchstens 150 mg ausgewertet.

Blutungsendpunkt: Statistisch signifikante Interaktionsterme ($p<0,05$) fanden sich für folgende Charakteristika:

- Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre): Der Test auf Interaktion war hier knapp signifikant für Patienten mit STEMI ($p=0,041$), nicht aber für Patienten mit IA/NSTEMI ($p=0,32$). Da diese Diskrepanz nicht plausibel erscheint, gehen wir von einem Zufallsbefund aus.
- BMI ($<30\text{kg/m}^2$ vs. $\geq 30\text{kg/m}^2$): Hier war der Test für die Population IA/NSTEMI signifikant ($0,045$), nicht aber für die Population STEMI ($p=0.822$). Auch hier erscheint es unplausibel, dass der BMI für die Blutungsrate in IA/NSTEMI Patienten eine Rolle spielt, nicht aber bei STEMI Patienten.
- Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja / nein): Eine signifikante Interaktion fand sich wiederum nur für Patienten mit STEMI ($p=0,031$), nicht aber für Patienten mit IA/NSTEMI ($p=0,2254$).

Zusammenfassend gab es keine konsistenten Hinweise auf klinisch relevante Effektmodifikatoren für den primären Blutungsendpunkt.

Abbildung 10: Effektmodifikatoren bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, oder Schlaganfall): Test auf Interaktion mit wichtigen, prä-spezifizierten Patienten- oder Behandlungscharakteristika in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Untersuchter Effektmodifikator | AKS gesamt (p-Wert für Interaktion) | NSTEMI/ IA (p-Wert für Interaktion) | STEMI (p-Wert für Interaktion) |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) | 0,8590 | 0,7033 | 0,7882 |
| Alter (<75 vs. ≥75 Jahre) | 0,2166 | 0,2752 | 0,7048 |
| Geschlecht (Männer vs. Frauen) | 0,8182 | 0,4425 | 0,6176 |
| Gewicht (<60 kg vs. ≥60 kg) | 0,3615 | 0,6246 | 0,2637 |
| Gewicht (<80 kg vs. ≥80 kg) | 0,1701 | 0,2263 | 0,6215 |
| Gewicht nach geschlechtsspezifischem Median (Männer<82kg/Frauen<71kg vs.Männer ≥82kg/Frauen ≥71kg) | 0,0378 | 0,0504 | 0,4454 |
| Hüftumfang (<100cm vs. >100cm) | 0,4383 | 0,1553 | 0,8818 |
| BMI (<30kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²) | 0,7283 | 0,9176 | 0,4539 |
| Erstes Troponin T (positiv vs. negativ) | 0,2853 | 0,5026 | 0,1564 |
| Region (Asien und Australien / Zentral- und Südamerika / Europa, mittlerer Osten und Afrika / Nordamerika) | 0,0453 | 0,1368 | 0,2012 |
| Finale Diagnose AKS (IA / NSTEMI / STEMI / andere) | 0,4085 | 0,3030* | NZ |
| Vorherige Therapie mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren | 0,4293 | 0,2940 | 0,0705 |
| ASS am Tag der Randomisierung (ja / nein) | 0,8553 | 0,8340 | 0,4712 |
| AD Clopidogrel (Keine Clopidogrel Aufsättigungsdosis > 75 mg / 300-375 mg / 600-675 mg / Fortsetzung der Clopidogrel-Vortherapie / Andere) | 0,4094 | 0,4080 | 0,9261 |
| Diabetes mellitus (ja / nein) | 0,4882 | 0,5748 | 0,8295 |
| Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,9442 | 0,8026 | 0,5173 |

| Untersuchter Effektmodifikator | AKS gesamt (p-Wert für Interaktion) | NSTEMI/ IA (p-Wert für Interaktion) | STEMI (p-Wert für Interaktion) |
|---|--|--|---|
| TIA / nicht-hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,8351 | 0,1061 | 0,0981 |
| PCI in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,1250 | 0,0832 | 0,7332 |
| Koronarchirurgie in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,7573 | 0,6317 | 0,5508 |
| Zeit vom Indexereignis bis zur ersten Studienmedikation (<12 Stunden vs. ≥12 Stunden) | 0,1732 | 0,0513 | 0,9436 |
| Geplante Behandlungsstrategie bei Randomisierung (invasiv vs. non-invasiv) | 0,8849 | 0,7722 | 0,5116 |
| TIMI-Risiko Score (IA/NSTEMI: 0-2 / 3-4 / 5-7; STEMI: 0-2 / 3-6 / >6) | NZ | 0,2704 | 0,3223 |
| Einnahme von moderaten CYP3A4 Inhibitoren bei Randomisierung | 0,9340 | 0,9795 | 0,8530 |
| *Interaktion zwischen IA und NSTEMI NZ = nicht zutreffend Quelle: (24), Tabelle: 6.33.1 / 6.33.3 / 6.33.5 | | | |

Abbildung 11: Effektmodifikatoren bezogen auf den primären Blutungsendpunkt (Gesamtzahl schwerer Blutungen): Test auf Interaktion mit wichtigen, prä-spezifizierten Patienten- oder Behandlungscharakteristika in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Untersuchter Effektmodifikator | AKS gesamt (p-Wert für Interaktion) | NSTEMI/ IA (p-Wert für Interaktion) | STEMI (p-Wert für Interaktion) |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) | 0,4230 | 0,9306 | 0,0721 |
| Alter (<75 vs. ≥75 Jahre) | 0,9963 | 0,3196 | 0,0411 |
| Geschlecht (Männer vs. Frauen) | 0,7639 | 0,4331 | 0,3043 |
| Gewicht (<60 kg vs. ≥60 kg) | 0,1199 | 0,3681 | 0,2018 |
| Gewicht (<80 kg vs. ≥80 kg) | 0,3504 | 0,6698 | 0,5244 |
| Gewicht nach geschlechtsspezifischem Median (Männer<82kg/Frauen<71kg vs.Männer≥82kg/Frauen≥71kg) | 0,5187 | 0,9558 | 0,4138 |
| Hüftumfang (<100cm vs. >100cm) | 0,9254 | 0,5524 | 0,2363 |
| BMI (<30kg/m ² vs. ≥30 kg/m ²) | 0,0465 | 0,0446 | 0,8223 |
| Erstes Troponin T (positiv vs. negativ) | 0,3884 | 0,5452 | 0,5495 |
| Region (Asien und Australien / Zentral- und Südamerika / Europa, mittlerer Osten und Afrika / Nordamerika) | 0,7545 | 0,8363 | 0,2666 |
| Finale Diagnose AKS (IA / NSTEMI / STEMI / andere) | 0,9764 | 0,6517* | NZ |
| Vorherige Therapie mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren | 0,9357 | 0,6406 | 0,4520 |
| ASS am Tag der Randomisierung (ja / nein) | 0,2007 | 0,5192 | 0,5063 |
| AD Clopidogrel (Keine Clopidogrel Aufsättigungsdosis > 75 mg / 300-375 mg / 600- 675 mg / Fortsetzung der Clopidogrel-Vortherapie / Andere) | 0,8456 | 0,2709 | 0,3023 |
| Diabetes Mellitus (ja / nein) | 0,2129 | 0,3655 | 0,3504 |
| Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,8975 | 0,2254 | 0,0308 |
| TIA / nicht-hämorrhagischer Schlaganfall in der | 0,7695 | 0,7359 | 0,3260 |

| Untersuchter Effektmodifikator | AKS gesamt (p-Wert für Interaktion) | NSTEMI/ IA (p-Wert für Interaktion) | STEMI (p-Wert für Interaktion) |
|---|--|--|---|
| Vorgeschichte (ja / nein) | | | |
| PCI in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,7673 | 0,8316 | 0,1773 |
| Koronarchirurgie in der Vorgeschichte (ja / nein) | 0,6846 | 0,4992 | 0,7874 |
| Zeit vom Indexereignis bis zur ersten Studienmedikation (<12 Stunden vs. ≥12 Stunden) | 0,1409 | 0,2251 | 0,4875 |
| Geplante Behandlungsstrategie bei Randomisierung (invasiv vs. non-invasiv) | 0,1199 | 0,2370 | 0,2130 |
| TIMI-Risiko Score (IA/NSTEMI: 0-2 / 3-4 / 5-7; STEMI: 0-2 / 3-6 / >6) | NZ | 0,8057 | 0,3057 |
| Einnahme von mittelstarken CYP3A4 Inhibitoren bei Randomisierung | 0,7594 | 0,4846 | 0,4955 |
| *Interaktion zwischen IA und NSTEMI NZ = nicht zutreffend Quelle: (24), Tabelle: 6.33.7 / 6.33.8 / 6.33.9 | | | |

Bedeutung der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis

In der PLATO-Studie konnten die Patienten mehr als die in Deutschland zugelassene Loading-Dose von Clopidogrel erhalten. Eine Loadingdosis von >300 mg entspricht inzwischen dem internationalen Standard und eine kürzlich publizierte Meta-Analyse hat die Überlegenheit einer 600 mg Aufsättigungsdosis (AD) von Clopidogrel bei Patienten mit einer PCI belegt. (33) Von daher erscheint das Vorgehen in der PLATO-Studie angemessen; auf jeden Fall erscheint es naheliegend, dass eine höhere Clopidogrel-Loading-Dose eher ein Vorteil für die Clopidogrel-Gruppe darstellte (und damit tendenziell eher Ticagrelor benachteiligte).

Um zu untersuchen, ob der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS unabhängig von der verwendeten Clopidogrel-Aufsättigungsdosis war, wurde eine Subgruppenauswertung nach Art des AKS und Loading-Dosis vorgenommen und in den nachfolgenden 2 Tabellen dargestellt (Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52). Sowohl in der Studienpopulation, wie auch in der ASS \leq 150 mg-Population zeigte sich kein wesentlicher Einfluss der Clopidogrel-Loading-Dose auf die Überlegenheit von Ticagrelor. Der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS war somit unabhängig und unbeeinflusst von der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis.

Tabelle 4-51: Studienpopulation: Einfluss der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis auf den primären Wirksamkeitsendpunkt* (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Art der Studienpopulation und Clopidogrel AD | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|--|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| AKS gesamt | | | | | | |
| <300mg | 1019 | 128 (13,2%) | 984 | 147 (16,5%) | 0,84 (0,66-1,06) | 0,1428 |
| 300-375 mg | 5581 | 521 (9,9%) | 5604 | 627 (11,9%) | 0,83 (0,74-0,93) | 0,0016 |
| >375 mg | 2733 | 215 (8,4%) | 2703 | 240 (9,5%) | 0,88 (0,74-1,06) | 0,1914 |
| IA/NSTEMI¹ | | | | | | |
| <300mg | 800 | 108 (14,1%) | 762 | 117 (16,9%) | 0,88 (0,68-1,14) | 0,3255 |
| 300-375 mg | 3488 | 338 (10,3%) | 3491 | 405 (12,4%) | 0,83 (0,72-0,96) | 0,0115 |
| >375 mg | 1266 | 110 (9,2%) | 1260 | 120 (10,2%) | 0,91 (0,70-1,18) | 0,4842 |
| STEMI¹ | | | | | | |
| <300mg | 161 | 17 (11,3%) | 163 | 22 (14,7%) | 0,79 (0,42-1,50) | 0,4769 |
| 300-375 mg | 1936 | 166 (9,0%) | 1980 | 203 (10,9%) | 0,83 (0,68-1,02) | 0,0785 |
| >375 mg | 1399 | 98 (7,5%) | 1387 | 112 (8,6%) | 0,87 (0,66-1,14) | 0,2978 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Quelle: (24) „Endpunkt“ Tabelle 1

Tabelle 4-52: ASS \leq 150 mg-Population: Einfluss der Clopidogrel Aufsättigungsdosis auf den primären Wirksamkeitsendpunkt* (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der Studie D5130C05262 (PLATO)

| Art der Studienpopulation und Clopidogrel AD | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|--|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| AKS gesamt | | | | | | |
| <300mg | 765 | 70 (9,6%) | 758 | 101 (14,8%) | 0,68 (0,50-0,92) | 0,0120 |
| 300-375 mg | 4873 | 369 (8,1%) | 4919 | 481 (10,5%) | 0,77 (0,67-0,88) | 0,0001 |
| >375 mg | 2387 | 155 (6,9%) | 2357 | 177 (8,0%) | 0,86 (0,70-1,07) | 0,1779 |
| IA/NSTEMI¹ | | | | | | |
| <300mg | 618 | 63 (10,6%) | 614 | 83 (14,9%) | 0,74 (0,54-1,03) | 0,0750 |
| 300-375 mg | 3039 | 255 (8,9%) | 3072 | 324 (11,4%) | 0,79 (0,67-0,93) | 0,0048 |
| >375 mg | 1068 | 79 (7,8%) | 1065 | 84 (8,5%) | 0,94 (0,69-1,27) | 0,6706 |
| STEMI¹ | | | | | | |
| <300mg | 121 | 5 (4,1%) | 123 | 15 (13,6%) | 0,34 (0,12-0,93) | 0,0358 |
| 300-375 mg | 1737 | 102 (6,3%) | 1765 | 146 (8,8%) | 0,70 (0,54-0,90) | 0,0059 |
| >375 mg | 1287 | 75 (6,3%) | 1274 | 91 (7,6%) | 0,81 (0,60-1,10) | 0,1868 |

¹Finale Diagnose (Patienten, die abschließend weder als IA/NSTEMI noch als STEMI klassifiziert wurden, sind in der Tabelle nicht dargestellt).

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

*Quelle: (24), „Endpunkt“ Tabelle 1

Bedeutung von „schlechte Clopidogrel Metabolisierer“ (poor metaboliser)

In der PLATO-Genetik-Substudie (19) wurde der Frage nachgegangen, inwieweit eine schlechtere Verwertung von Clopidogrel, wie sie für Patienten mit genetisch verringerter CYP19-Aktivität beschrieben wurde (34), die Wirksamkeit von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS beeinflusst hat.

Um zu untersuchen, ob der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS unabhängig von der genetischen CYP2C19-Konstellation ist, wurden in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4-53) die Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) gelistet. In der PLATO-Genetik-Substudie zeigte sich kein Einfluss der genetischen CYP2C19-Konstellation auf die Überlegenheit von Ticagrelor + ASS. Der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS war somit unabhängig und unbeeinflusst von der genetischen CYP2C19-Konstellation.

Tabelle 4-53: Studienpopulation: Einfluss der „schlechten Clopidogrel Metabolisierer“ auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in der D5130C05262 (PLATO) Genetik-Substudie

| Art der Studienpopulation und Clopidogrel AD | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi | p-Wert |
|--|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | | |
| Patienten mit einem <i>CYP2C19</i> Funktionsverlust | 1384 | 115 (8,6%) | 1388 | 149 (11,2%) | 0,77 (0,60–0,99) | 0,038 |
| Patienten ohne einem <i>CYP2C19</i> Funktionsverlust | 3554 | 296 (8,8%) | 3516 | 332 (10,0%) | 0,86 (0,74–1,01) | 0,061 |

Daten aus (19)

ASS = Acetylsalicylsäure. Tica = Ticagrelor. Clopi = Clopidogrel. KI = Konfidenzintervall. AKS = Akutes Koronarsyndrom. NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt. IA = Instabile Angina Pectoris. STEMI = ST-Hebungsinfarkt. KM = Kaplan-Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage).

Bedeutung der Protonen-Pumpen-Inhibitor (PPI) -Begleittherapie

Die FDA hat untersucht, ob der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS unabhängig von einer Begleittherapie mit einem Protonen-Pumpen-Inhibitor war oder nicht.

Gemäß dieser Auswertung wurden 51,5% der Ticagrelor + ASS Patienten (4814/9333) und 50,7% der Clopidogrel + ASS Patienten (4710/9291) während der PLATO-Studie begleitend mit einem Protonen-Pumpen-Inhibitor behandelt. In der Gruppe der Patienten ohne eine PPI-Begleittherapie (HR 0,84; KI 0,72-0,97) sowie in der Gruppe mit einer PPI-Begleittherapie (HR 0,85; KI 0,76-0,95) hat Ticagrelor + ASS seine Überlegenheit in dem primären

Wirksamkeitsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) gegenüber Clopidogrel + ASS gezeigt. Der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS war somit unabhängig und unbeeinflusst von einer PPI Begleittherapie. (32)

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die verfügbaren und in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich mit Clopidogrel + ASS lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Primäre PLATO-Studienpopulation (AKS gesamt)

Wirksamkeit: Für die primäre PLATO-Studienpopulation fanden sich Belege für einen Zusatznutzen bezogen auf den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder auf kardiovaskuläre Mortalität und Re-Infarkte. Ein Hinweis für einen Zusatznutzen fand sich für den Endpunkt Gesamtmortalität und einen Anhaltspunkt für den Endpunkt schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie. Kein Unterschied zeigte sich im Endpunkt Schlaganfälle.

Kardiovaskulär bedingte Re-Hospitalisierung: Zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache.

Blutungen: Die Gesamtrate schwerer Blutungen unter Ticagrelor + ASS unterschied sich nicht von Clopidogrel + ASS; ebenfalls waren die lebensbedrohlicher oder tödlicher Blutungsereignisse in den beiden Therapiegruppen gleich. CABG-bezogene schwere oder schwere + leichte Blutungen traten ebenfalls nicht häufiger auf. Für nicht CABG-bezogene schwere Blutungen, sowie für schwere + leichte Blutungen (gesamt bzw. nicht CABG-bezogen) gab es einen Hinweis auf eine höhere Ereignisrate unter Ticagrelor + ASS.

UE/SUE gesamt und sonstige spezifische UE: Es gab einen Hinweis, dass die Rate unerwünschter Ereignisse sowie die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ticagrelor + ASS höher war als unter Clopidogrel + ASS. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in den beiden Behandlungsarmen gleich. Die Rate neu diagnostizierter Neoplasien war unter Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS gleich. Benigne Neoplasien traten sogar weniger häufig unter Ticagrelor + ASS auf. Es gab Hinweise

auf größere Häufigkeit von Dyspnoe und Dyspnoe-bedingten Studienabbrüchen, eines reversiblen Anstieg von Harnsäure und Kreatinin im Serum, sowie ventrikulärer Pausen in den ersten Behandlungstagen unter Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS. Bezüglich möglicherweise Bradykardie-bezogener UE gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit von Synkopen, von Schrittmacherimplantationen, Bradykardien oder AV-Blöcken.

Subgruppen der PLATO-Studie

Belege für einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte existierten für alle der untersuchten Subgruppen (IA/NSTEMI bzw. STEMI in der Studien- bzw. ASS \leq 150 mg-Population). In der Studienpopulation wurden für Patienten mit IA/NSTEMI Belege für einen Zusatznutzen bezogen auf den primären Kombinationsendpunkt und kardiovaskuläre Mortalität festgestellt, für Patienten mit STEMI existierten Belege für einen Zusatznutzen bezogen auf den primären Kombinationsendpunkt und Re-Infarkt. In der ASS \leq 150 mg-Population waren für alle 3 Subgruppen (AKS gesamt; IA/NSTEMI; STEMI) die Belege dieselben wie in der primären PLATO-Studienpopulation (=primärer Kombinationsendpunkt, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt). Für fast alle Subgruppen existierten Hinweise auf einen Zusatznutzen bezogen auf eine Abnahme der Gesamtmortalität, lediglich für STEMI/Studienpopulation lag hier ein Anhaltspunkt vor. Für den Endpunkt schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie konnte in den Subgruppenanalysen kein Zusatznutzen mehr nachgewiesen werden; für den Endpunkt Schlaganfall gab es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen in der Subgruppe STEMI / Studienpopulation. Unterschiede in der Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache zeigten sich nicht.

In Bezug auf sämtliche Blutungsendpunkte war die Nutzenbeurteilung in den Subgruppen in keinem Fall schlechter als in der primären PLATO-Studienpopulation. Das galt auch für andere Sicherheitsendpunkte.

Weitere Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionstestungen ergaben keinen Anhaltspunkt auf klinisch relevante Effektmodifikatoren, weder bezogen auf den primären Kombinationsendpunkt noch auf schwere Blutungen. Detaillierte Analysen ergaben keinen Anhaltspunkt, dass die Aufsättigungsdosis von Clopidogrel einen Einfluss auf die Überlegenheit von Ticagrelor + ASS hatte.

Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass sich die Resultate der primären PLATO-Studienpopulation in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit auf alle der hier untersuchten Subgruppen übertragen lassen.

Bei der Untersuchung der Interaktionen klinisch relevanter Parameter wurde festgestellt dass, Ticagrelor + ASS seinen Zusatznutzen für die meisten der getesteten Parameter bestätigen kann.

Ticagrelor + ASS bestätigte seinen Zusatznutzen für die unterschiedlichen Altersgruppen, beide Geschlechter, der untersuchten Rassen (insbesondere die Kaukasische Rasse),

unterschiedlichen Gewichtsgruppen inkl. BMI, unterschiedliche Aufsättigungsdosis des Clopidogrels, Diabetes Mellitus in der Vorgeschichte, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, die Europäische Bevölkerung und viele andere sowohl in der AKS gesamt Population wie auch in den beiden Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI. Darüber hinaus bestätigte sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS unabhängig davon ob die Patienten schlechte Clopidogrel Metabolisierer waren und unabhängig von einer Begleittherapie mit PPI.

Ebenso zeigte sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS in der vom G-BA vorgeschlagenen STEMI Subgruppe sowohl bei den medikamentös behandelten sowie bei den Patienten, welche eine CABG erhielten. Dies bestätigte sich sowohl in der AKS gesamt Population wie auch in der Subgruppe IA/NSTEMI.

Für die STEMI-PCI Subpopulation wurde zusätzlich auf Vorschlag des GBA ein indirekter Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS versus Prasugrel + ASS durchgeführt. Für Ticagrelor + ASS zeigte sich in der PLATO-Studie (AKS-Gesamt) ein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ohne insbesondere die lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen zu erhöhen. In der TRITON-Studie (AKS gesamt) zeigte Prasugrel + ASS kein Mortalitäts-Vorteil und erhöhte die lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen. Im indirekten Vergleich der STEMI/PCI-Subpopulationen konnte ein Unterschied in den meisten Endpunkten zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS nicht gezeigt werden. Es ergab sich ein Anhaltspunkt auf weniger CABG-assoziierte Blutungen unter Ticagrelor + ASS.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Da für Patienten mit STEMI, die für eine PCI vorgesehen waren, Prasugrel + ASS als Komparator für Ticagrelor + ASS angesehen wird und keine Evidenz aus direkten Vergleichen dieser Substanzen existieren, wurde ergänzend zu der Nutzenbewertung zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS ein indirekter Vergleich vorgenommen (siehe Abschnitt 4.2.5.6 zum methodischen Vorgehen). Ziel des indirekten Vergleiches war die Untersuchung, ob Anhaltspunkte für einen langfristigen Zusatznutzen von Ticagrelor im Vergleich zu Prasugrel in der Indikation STEMI / PCI vorliegen. Es wurden daher nur RCTs berücksichtigt, die in der entsprechenden Indikation (Patienten mit kurz zurückliegendem STEMI; vorgesehen für PCI) durchgeführt wurden und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten nach Randomisierung dokumentiert war.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Die in Abschnitt 4.3.1 dargestellte Suche deckte für Ticagrelor die Indikation STEMI/PCI ab; eine zusätzliche Suche erübrigte sich für Ticagrelor daher. Für Prasugrel wurde bei der Suche nach zusätzlichen Unterlagen auf den Internetseiten vom G-BA und IQWIG ein Vorbericht zu Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom identifiziert. (7) Die für diesen Bericht bereits durchgeführte, systematische Literatursuche nach relevanten Studien zu Prasugrel wurde verwendet und die vom IQWIG als relevant identifizierten Publikationen durch Aktualisierung der Suche um weitere potenziell relevante Dokumente ergänzt.

Im Nachfolgenden ist der Ablauf der Suche nach relevanten Dokumenten für Prasugrel dargestellt:

A) Prasugrel: Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Entfällt, da AstraZeneca nicht Hersteller von Prasugrel ist.

B) Prasugrel: Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Es wurden insgesamt N=1602 potenzielle Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Hiervon wurden 661 ausgeschlossen, die bereits vor 2010 publiziert waren und daher bereits im IQWIG-Vorbericht (7) berücksichtigt wurden. Nach zusätzlichem Ausschluss von 429 Duplikaten verblieben damit 512 Treffer. Hierunter fanden sich 3 systematische Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche, in denen sich keine zusätzlichen, relevanten Studien identifizieren ließen. Bei 502 Dokumenten waren bereits die minimalen Einschlusskriterien verletzt, sodass 7 mögliche Dokumente zum Thema verblieben. Die Suche auf den Internetseiten der FDA, EMA, des G-BA, sowie des IQWIGs ergab insgesamt 4 potenziell relevante Dokumente, hiervon war eines der erwähnte IQWIG-Vorbericht zu Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Im IQWIG-Vorbericht wurden zusätzlich 12 relevante Publikationen zitiert, sodass sich insgesamt 23 mögliche Dokumente zum Thema fanden (4 Publikationen aus der Internetrecherche + 7 Publikationen aus neuer Suche + 12 Publikationen aus IQWIG Suche). Von diesen wurden nach Volltext-Durchsicht 6 ausgeschlossen, sodass insgesamt 17 relevante Publikationen identifiziert wurden, die sich auf eine Studie (TRITON-TIMI 38) bezogen. Die berücksichtigten Übersichtsarbeiten sowie die final eingeschlossenen Publikationen sind nachfolgend aufgelistet.

Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche

Goodwin MM, Desilets AR, Willett KC. Thienopyridines in acute coronary syndrome. *Ann Pharmacother* 2011; 45(2):[207-217] (35)

Freeman MK. Thienopyridine Antiplatelet Agents: Focus on Prasugrel. *Consult Pharm* 2010; 25(4):[241-257] (36)

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010 (12)

Eingeschlossene Publikationen

Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, Mckinnon RA. 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] (37)

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T 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] (38)

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Murphy SA, Lotan C, Heuer H et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. *Int J Cardiol* 2010 (39)

Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033 (40)

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731 (41)

Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119(21): 2758-2764 (42)

Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2473-2479 (43)

O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8): 678-685 (44)

Pride YB, Wiviott SD, Buros JL, Zorkun C, Tariq MU, Antman EM et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON); Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009; 158(3): e21-e26 (45)

Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152(4): 627-635 (46)

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626-1636 (47)

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1353-1363 (48)

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015 (26)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). Stand 16.03.2011; Version 1.0. Verfügbar unter <http://www.iqwig.de/download/A09->

02_Vorbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf. Letzter Zugriff am 11.05.2011 (7)

European Medicines Agency. Assessment report for Eflient. 13.03.2009 [letzter Zugriff: 02.05.2011]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf (49)

Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; medical review(s); part 1-31 [online]. 28.04.2008 [letzter Zugriff: 02.05.2011]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm (50)

Food and Drug Administration. Questions: Prasugrel for ACS. 2009; Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf, 2011. (51)

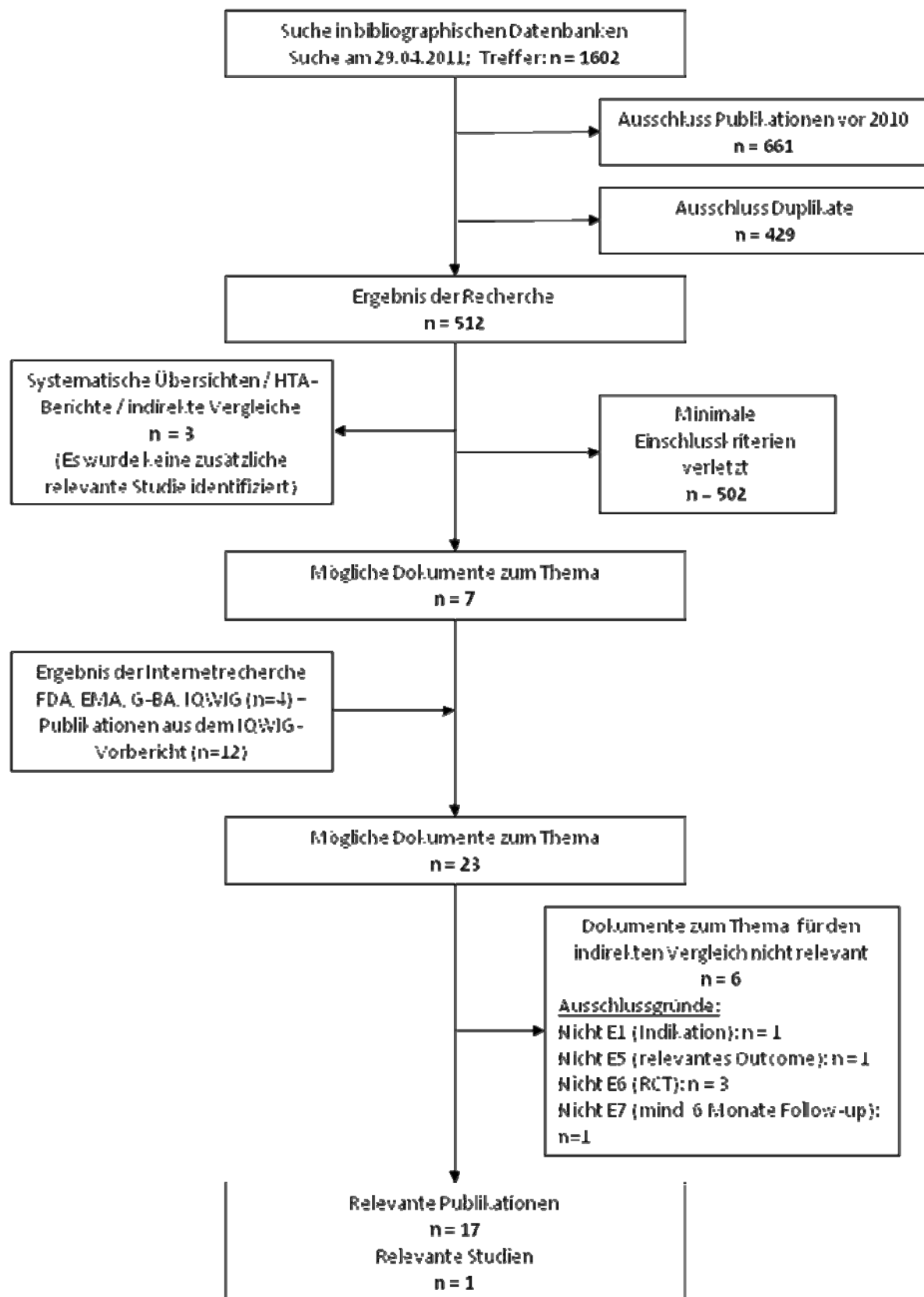


Abbildung 12: Bibliografische Literaturrecherche Prasugrel.

C) Prasugrel: Studien aus der Suche in Studienregistern

In der Studienregistersuche wurden im Vergleich zur Literatursuche keine zusätzlichen, potenziell relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert. Es wurde bei der Suche eine aktuell laufende Studie identifiziert, die nach Abschluss unter Umständen für die vorliegende Fragestellung relevant sein könnte.

Tabelle 4-54: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Prasugrel

| Studienbezeichnung | Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b) |
|---|---|---|---|
| JapicCTI-101339 | www.who.int/trialsearch (http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=JPRN-JapicCTI-101339) | N/A | Ja ¹ |
| NCT00097591 (TRITON-TIMI 38) | Clinicaltrials.gov (http://clinicaltrials.gov/show/NCT00097591) | N/A | Ja |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | |
| b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. | | | |
| ¹ Methoden-Publikation identifiziert (Publikation nicht eingeschlossen). | | | |

D) Ticagrelor und Prasugrel: Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-55: Studienpool – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|---|---|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels | gespons erte Studie | Studie Dritter | Studienbericht | Registereintrag | Publikation |
| Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS (aktivkontrolliert) | | | | | | |
| D5130C05262 (PLATO) | ja | ja | nein | ja(4) | NCT00391872 | ja (siehe 4.3.1.1.2) |
| Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS (aktivkontrolliert) | | | | | | |
| TRITON- TIMI 38 | ja | N/A | ja | nicht verfügbar | ja NCT00097591 | ja (siehe 4.3.2.1.1) |

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sowohl in die PLATO-Studie (Ticagrelor) wie auch in die TRITON-TIMI 38 Studie (Prasugrel) waren neben Patienten mit STEMI auch Patienten mit anderen Formen des AKS eingeschlossen (NSTEMI oder IA). Für den indirekten Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS in der Indikation STEMI ist daher nicht die gesamte Studienpopulation aus den Studien relevant, sondern nur die Subgruppe der Patienten mit STEMI.

Für Patienten mit STEMI war in beiden Studien die Durchführung einer PCI vorgesehen.(41)(18) Es erscheint somit angemessen, alle Patienten mit STEMI aus PLATO bzw. TRITON-TIMI 38 in den indirekten Vergleich einzubeziehen. Sowohl in der TRITON-Studie wie auch in der PLATO-Studie gab es abweichend von Protokollvorgaben eine geringe Anzahl von Patienten, welche eine nicht-invasive Therapie erhielten. Tatsächlich war die Anzahl von Patienten mit STEMI, die während der Studie eine Koronarangiographie oder PCI erhalten haben, in der PLATO und TRITON-TIMI 38 Studie auch unter Einbeziehung dieser Patienten ähnlich groß (siehe Tabelle 4-56)

Eine Beschränkung auf Patienten, die nach Randomisierung tatsächlich eine PCI erhalten haben, erscheint im Vergleich zu dem gewählten Vorgehen methodisch problematischer, da dieses Vorgehen die Randomisierung aufbrechen würde (Subgruppenbildung nach einem Post-Randomisierungs-Ereignis, welches durch die Prüfsubstanz selbst beeinflusst sein könnte). Die Subgruppen der STEMI Patienten werden im Folgenden durch die Kürzel PLATO/STEMI bzw. TRITON-TIMI 38/STEMI gekennzeichnet.

Da der indirekte Vergleich durchgeführt wurde, um die besonderen rechtlichen Rahmenbedingungen in Deutschland zu berücksichtigen (Prasugrel als Komparator), wurde bei der Durchführung des indirekten Vergleichs möglichst auf Daten aus der ASS \leq 150 mg-Populationen aus PLATO/STEMI bzw. der Zulassungspopulation aus TRITON-TIMI 38/STEMI zurückgegriffen. Nur wenn für den jeweiligen Endpunkt keine geeigneten Daten in der ASS \leq 150 mg-Population bzw. in der Zulassungspopulation vorlagen, wurde auf die Studienpopulationen zurückgegriffen. Wenn auf die Studienpopulation zurückgegriffen werden musste, wurde dies in den Tabellen kenntlich gemacht. Wenn verfügbar, wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten Therapiedauer im indirekten Vergleich berücksichtigt, um dem Zulassungsstatus von Prasugrel Rechnung zu tragen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ¹ | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt ² ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|----------------------------|---|---|-------------------------------|---|---|
| Ticagrelor: PLATO/ STEMI | RCT, doppelblind, parallel | Patienten mit STEMI; geplante Durchführung einer PCI. ASS Erhaltungsdosierung ≤150 mg | Ticagrelor+ASS (n=3145) Clopidogrel+ASS (n= 3162) | Beobachtungszeit: 6-12 Monate | 43 Länder weltweit (inkl. Deutschland) Oktober 2006 – Juli 2008 | Primär - Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall Sekundär - MI, kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall, Gesamtmortalität; Blutungsereignisse, unerwünschte Ereignisse. |
| Prasugrel: TRITON-TIMI 38/ STEMI | RCT, doppelblind, parallel | Patienten mit STEMI; geplante Durchführung einer PCI. Körpergewicht > 60 kg, Alter < 75 Jahre, Ø TIA / Schlaganfall in der Vorgeschichte. | Prasugrel+ASS (n=1452) Clopidogrel+ASS (n= 1414) | Beobachtungszeit: 6-15 Monate | 30 Länder weltweit (inkl. Deutschland) November 2004 – Juli 2007 | Primär: Kombiniertes Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall Sekundär: Primärer Endpunkt an Tag 30 und 90 nach Randomisierung; Gesamtmortalität; kardiovaskuläre Mortalität; nicht tödlicher MI; nicht tödlicher Schlaganfall; Re-Hospitalisierung aufgrund eines kardialen ischämischen Ereignisses; dringliche Revaskularisierung initial behandelter Koronargefäße; Blutungsereignisse, unerwünschte Ereignisse. |

¹ASS ≤ 150 mg-Population
²Primärer Endpunkt der PLATO Studie war der kombinierte Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall in der AKS Gesamt Population und in der TRITON TIMI 38

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)¹ | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt²; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|---|---------------------|--|--|
| Studie in der IA/NSTEMI Population. | | | | | | |

Abbildung 14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln

| Studie | Ticagrelor- bzw. Prasugrel-Arm | Clopidogrel-Arm | Behandlungscharakteristika |
|--|---|--|---|
| Ticagrelor: PLATO/ STEMI | Ticagrelor (180 mg AD, dann 2x90 mg ED) + 160-500 mg ASS AD, ASS ED: 75-100 mg, bzw, 325 mg ≤ 6 Monate nach Stentimplantation möglich | Clopidogrel (300 mg AD, dann 75 mg ED) + 160-500 mg ASS AD, ASS ED: 75-100 mg, bzw, 325 mg ≤ 6 Monate nach Stentimplantation möglich | <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche 90 mg Ticagrelor AD bzw. 300 mg Clopidogrel waren möglich nach Ermessen des behandelnden Arztes bei PCI • Mit Clopidogrel vorbehandelte Patienten dürften eingeschlossen werden • Die Studienmedikation sollte so rasch wie möglich nach der Randomisierung verabreicht werden, aber unbedingt noch vor PCI • Bei allen Patienten mit STEMI war laut Studienprotokoll eine PCI vorgesehen |
| Prasugrel: TRITON-TIMI 38/ STEMI | Prasugrel (60 mg AD, dann 10 mg ED) + 325-500 mg ASS AD, ASS ED: 75-162 mg | Clopidogrel (300 mg AD, dann 75 mg ED) + 325-500 mg ASS AD, ASS ED: 75-162 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Clpidogrelaufsättigung war ausgeschlossen • Kein Einschluss von mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten (innerhalb der letzten 5 Tage) • Bei Patienten mit STEMI verzögerter Studieneinschluss möglich (sekundäre PCI) • Die Studienmedikation sollte jederzeit nach der Randomisierung, spätestens nach Beendigung der PCI (≤ 1 Std. nachdem der Patient nach der PCI den Katheterlabor verlassen hat) gegeben werden • Bei allen Patienten mit STEMI war laut Studienprotokoll eine PCI vorgesehen |

Tabelle 4-56: Charakterisierung der STEMI Studienpopulationen – RCT mit den zu bewertenden Arzneimitteln

| Populationscharakteristika (Auswahl) | PLATO/ STEMI | | TRITON-TIMI 38/STEMI | |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Tica+ASS N=3496 | Clopi+ASS N=3530 | Prasu+ASS N=1769 | Clopi+ASS N=1765 |
| Alter / Median (Jahre) | 59 | 59 | 59 | 58 |
| Geschlecht | M: 2674 (76.5%) F: 822 (23.5%) | M: 2739 (77.6%) F: 791 (22.4%) | M: 1389 (78.5%) F: 380 (21.5%) | M: 1346 (76.3%) F: 419 (23.7%) |
| Arterieller Hypertonus | 2033 (58.2%) | 1982 (56.6%) | 875 (49.5%) | 881 (49.9%) |
| Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie | 1298 (37.1%) | 1338 (38.3%) | 725 (41.0%) | 722 (40.8%) |
| Diabetes | 655 (18.7%) | 681 (19.5%) | 330 (18.7%) | 344 (19.5%) |
| Früherer Myokardinfarkt | 377 (10.8%) | 389 (11.0%) | 175 (9.9%) | 184 (10.4%) |
| Frühere CABG Chirurgie | 57 (1.6%) | 65 (1.8%) | 41 (2.3%) | 40 (2.3%) |
| Killip Class II-IV | 273 (7.8%) | 283 (8.1%) | 156 (8.8%) | 113 (6.4%) |
| Invasives Vorgehen ¹ | 3365 (96.3%) | 3385 (95.9%) | 1711 (96.7%) | 1714 (97.1%) |

¹Koronarangiographie oder PCI nach Randomisierung

PLATO/STEMI: In die PLATO Studie konnten Patienten mit STEMI eingeschlossen werden, wenn die Randomisierung und der Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation innerhalb von maximal 24 Stunden nach Symptombeginn stattfand. Alle STEMI Patienten sollten für eine primäre PCI geplant gewesen sein, um sich für den Studieneinschluss zu eignen. Patienten, welche eine unverblindete Aufsättigung oder Vorbehandlung mit Thienopyridinen (z.B. Clopidogrel) vor Studieneinschluss erhalten haben, durften in die Studie aufgenommen werden. Die Randomisierung sollte möglichst rasch nach Beginn der Symptomatik erfolgen. Die Kenntniss der Koronaranatomie zum Zeitpunkt der Randomisierung war für den Einschluss in die Studie nicht nötig. Die Beobachtungsdauer betrug bis zu 12 Monate. Die Zahl der eingeschlossenen STEMI Patienten in der PLATO Studie war nicht limitiert.

TRITON-TIMI 38/STEMI: In die TRITON-TIMI 38 Studie konnten Patienten mit STEMI eingeschlossen werden, für die eine primäre oder eine sekundäre PCI geplant war. Für eine primäre PCI war ein Einschluss innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn erforderlich, während der Einschluss für eine sekundäre PCI noch bis zu 14 Tage nach dem Beginn der Symptomatik möglich war. Während für Patienten mit sekundärer PCI der Koronarstatus bekannt sein musste, brauchte diese Information bei Patienten mit geplanter primärer PCI nicht vorzuliegen. Jegliche Vorbehandlung mit Thienopyridinen (z.B. Clopidogrel) innerhalb der letzten 5 Tage vor Randomisierung war aber weder für die Patienten mit einer primären noch mit einer sekundären PCI zulässig. Die Beobachtungsdauer betrug bis zu 15 Monate. Die Zahl der eingeschlossenen STEMI Patienten war auf maximal 25 % der TRITON TIMI 38 Gesamtpopulation limitiert.

Vergleich PLATO/STEMI und TRITON-TIMI 38/STEMI

Auch wenn PLATON/STEMI und TRITON-TIMI 38/STEMI einander in einigen Punkten ähnlich sind, sodass die Grundvoraussetzung zur Durchführung eines indirekten Vergleichs gegeben ist, unterscheiden sich die beiden Studien in einigen Charakteristika (Abbildung 15) soweit, dass Schlussfolgerungen auf Basis des indirekten Vergleiches komplex sind.

Abbildung 15: Designvergleich PLATO/STEMI und TRITON-TIMI 38/STEMI

| Definition | TRITON-TIMI 38/STEMI | PLATO/STEMI |
|---|---|--|
| STEMI Einschlusskriterium | Ischämische Symptome in Ruhe >20 Min Dauer, ≤14 Tage vor Randomisierung und geplanter PCI + 1 der folgender EKG Zeichen: (a) ST Streckenhebung ≥1 mm (0.1 mV) ≥ 2 benachbarten EKG Ableitungen (b) neu aufgetretener Linksschenkelblock, bzw. Verdacht auf erstmaliges Auftreten eines Linksschenkelblocks (c) ST-Segment-Senkung ≥1 mm in 2 anterioren präkordialen Ableitungen (V1 bis V4) mit anamnestischen und klinischen Zeichen, welche einen echten Posteriorinfarkt vermuten lassen. | Ischämische Symptome in Ruhe ≥10 Min Dauer, ≤ 24 Std. vor Randomisierung und geplanter PCI + 1 der folgender EKG Zeichen: (a) ST Streckenhebung ≥1 mm (0.1 mV) ≥ 2 benachbarten ECG Ableitungen (b) neu oder Verdacht auf neu aufgetretenen Linksschenkelblock (c) - |
| STEMI primäre PCI | ≤ 12 Std. nach Symptomanfang | ≤ 24 Std. nach Symptomanfang |
| Zeit zwischen Symptomanfang und Randomisierung (Std.; median [IQR]) | 3,8 (2,3–6,6) | 5,5 (3,1–12,3)* |
| STEMI verzögerte PCI | > 12 Std. bis zu 14 Tage nach Symptomanfang | - |
| Zeit zwischen Symptomanfang und Randomisierung (Std.; median [IQR]) | 46,9 (25,5–86,2) | - |
| STEMI Vorbehandlung mit Thienopyridinen | Jegliche Vorbehandlung mit Thienopyridinen ≤ 5 Tage vor PCI ist ausgeschlossen | Vorbehandlung mit Thienopyridinen (inkl. Clopidogrel Aufsättigung) zugelassen |
| Zeitpunkt der verblindeten Clopidogrel Aufsättigung | Jederzeit nach der Randomisierung, spätestens nach Beendigung der PCI (≤ 1 Std. nachdem der Patient nach der PCI den Katheterlabor verlassen hat) | Unmittelbar nach der Randomisierung aber vor PCI . |
| Dosis der Clopidogrel Aufsättigung | 300 mg | 300mg mind.; 600 mg für Patienten, welche eine PCI erhalten möglich |
| STEMI Population limitiert | auf 25% der Studiengesamtpopulation | - |
| * Zeit zwischen Symptomanfang und Randomisierung, median (25er–75er Perzentile), in Std. bei Patienten im Clopidogrelarm. | | |

Als ein wichtiger Unterschied zwischen den Studien ist zu vermerken, dass in TRITON-TIMI 38/STEMI auch Patienten eingeschlossen werden konnten, für die (bei bekanntem Koronarstatus) eine verzögerte (sekundäre) PCI geplant war; diese Patienten wären aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die PLATO/STEMI Studie aufgenommen worden. In einer Sensitivitätsanalyse wurden daher nur Patienten aus TRITON-TIMI 38/STEMI berücksichtigt, für die eine primäre PCI geplant war (sofern geeignete Daten für einen indirekten Vergleich hier vorlagen). Ein weiterer wichtiger Unterschied ist die Vorbehandlung mit Clopidogrel, sowie Zeitpunkt und Dosierung von Clopidogrel Studienmedikation.

Unterschiede in der STEMI Studiensubpopulation

Laut internationalen Therapieleitlinien sollten alle STEMI Patienten so früh wie möglich eine primär invasive Therapie erhalten. Diese Leitlinienempfehlung führte dazu, dass ein wesentliches Einschlusskriterium für STEMI in der PLATO Studie lautete: „ST Streckenhebung von mindestens 1 mm in mind. 2 benachbarten EKG Ableitungen oder neu aufgetretener Linksschenkelblock und **primäre PCI geplant**“.

Eine der Limitationen des indirekten Vergleichs Prasugrel gegen Ticagrelor liegt darin, dass in die zum Vergleich herangezogene TRITON-TIMI 38 Studie nicht nur STEMI Patienten eingeschlossen wurden, die primär, innerhalb von 12 Stunden, mit einer PCI versorgt wurden (n=2438), sondern auch solche, bei denen dieser Eingriff erst bis zu 2 Wochen nach dem akuten Ereignis vorgenommen wurde (n=1094). Eine separate Auswertung der Untergruppe mit primärer PCI der TRITON-TIMI 38, die mit der Untergruppe STEMI aus der PLATO-Studie vergleichbar gewesen wäre, war nicht möglich, da aus dieser Subgruppe weder zur Gesamtmortalität noch zur kardiovaskulären Mortalität oder zur Herzinfarktrate ausreichende Daten publiziert sind.

Da eine geplante PCI ein Einschlusskriterium für die Aufnahme in die TRITON TIMI 38 Studie war, musste die Anatomie der Koronarien bei STEMI Patienten, welche sich einer verzögerten PCI unterzogen hatten vor der Aufnahme in die Studie bereits bekannt sein. Obwohl die Studienmedikation laut Protokoll bis zu 24 Stunden vor PCI hätte gegeben werden können, bekamen nur 20 % der STEMI Patienten mit der verzögerten PCI die Studienmedikation vor, 80 % erst während der PCI.

STEMI-Patienten mit der primären PCI bekamen die Studienmedikation noch vor der PCI etwas häufiger (27%) als diejenigen mit verzögerter PCI, was möglicherweise dazu führte, dass der primäre Wirksamkeitsendpunkt in dieser Subgruppe nicht mehr das Signifikanzniveau von 0,05 erreichte.

In Kenntnis der Pharmakokinetik von Clopidogrel, insbesondere aus dem Umstand, dass Clopidogrel nur eine verzögerte Wirksamkeit entfaltet, fordern relevante PCI Leitlinien, möglichst früh vor der invasiven Maßnahme mit Clopidogrel aufzusättigen. (31) Eine Gabe der Studienmedikation unmittelbar vor oder während der PCI könnte dazu geführt haben, dass die Plättchenhemmung zum Zeitpunkt der Intervention noch unzureichend war und der

klinische Nutzen von Clopidogrel daher nicht vollständig zum Tragen kam. In die PLATO Studie durften alle AKS-Patienten aufgenommen werden, unabhängig von ihrem Koronarstatus. Das führte dazu, dass viele Patienten (46%) bereits vor der Randomisierung mit Clopidogrel aufgesättigt waren, womit sich die frühen Unterschiede in der Reduktion der Herzinfarktrate vielleicht nicht so „deutlich“ darstellen, wie bei Prasugrel in der TRITON-TIMI 38 Studie. Allerdings wurde damit in der PLATO Studie ein fairer Vergleich mit Clopidogrel gewährleistet. In einer Zusatzauswertung der PLATO Studienergebnisse wurden die Wirksamkeitsergebnisse für die Patienten, die *kein* open-label Clopidogrel vor Randomisierung erhalten haben (24) dargestellt. In dieser Auswertung zeigte sich der Vorteil von Ticagrelor + ASS noch deutlicher.

Nicht nur der Zeitpunkt der Aufsättigung sondern auch die Aufsättigungsdosis benachteiligte Clopidogrel in der TRITON-TIMI 38 Studie, in der ausschließlich 300 mg Clopidogrel zur Aufsättigung erlaubt waren. Die PLATO Studie verfolgte einen offenen Ansatz und erlaubte den Prüfarzten so aufzusättigen, wie sie es aus ihrer eigenen täglichen Praxis gewohnt sind. Dadurch erhielten 38,6% der gesamten STEMI-Kohorte mindestens 600 mg Clopidogrel.

Eine Folge des hohen Anteils von PCI in der TRITON-TIMI 38 Studie war das viel häufigere Vorkommen eines enzymatischen Herzinfarktes, d.h. eine Erhöhung kardialer Biomarker, ohne dass ein klinisches Korrelat gesichert ist.

Da der klinische Benefit von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS vor allem aus einer geringeren Rate von Myokardinfarkten resultiert, liegt im Vergleich zu den Ergebnissen aus der PLATO-Studie ein Ungleichgewicht: der Anteil enzymatischer Infarkte lag in TRITON TIMI 38 bei fast der Hälfte, in der PLATO-Studie dagegen nur bei etwa 20 %.

Besonders ist auch hervorzuheben, dass für Ticagrelor in der Gesamtpopulation der PLATO-Studie ein Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Mortalität konfirmatorisch gezeigt wurde, während für Prasugrel in der Gesamtpopulation der TRITON-Studie kein Mortalitäts-Vorteil gezeigt werden konnte.

Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit den zu bewertenden Arzneimitteln

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|----------------------|---|---------------------------------|-------------|-----------|---|---|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandler | | | |
| PLATO/ STEMI | ja | ja | ja | ja | nein | nein | gering |
| TRITON-TIMI 38/STEMI | ja | ja | ja | ja | nein | nein | gering |

Das Verzerrungspotenzial des Designs auf Studienebene wurde für beide Studien als gering eingeschätzt, da aus den wesentlichen Beurteilungsaspekten keine Hinweise auf substantielle Verzerrungsquellen vorlagen. Wie oben dargelegt, war die Vergleichbarkeit der Studien aufgrund methodischer Unterschiede aber eingeschränkt. Da eine derartige Heterogenität zu Verzerrungen der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs führen kann, muss dieses bei der Interpretation berücksichtigt werden.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Gesamt Mortalität | Kardiovaskuläre Mortalität | Kombinations-endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall | Myokardinfarkt | Schlaganfall | Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie |
|------------------------|-------------------|----------------------------|---|----------------|--------------|--|
| PLATO/ STEMI | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| TRITON-TIMI 38 / STEMI | ja | ja | ja | ja | ja | nein ³ |
| | | | | | | |

| Studie | Hospitalisierungen | Signifikante ¹ Blutungen | Schwere Blutungen ² | Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | Tödliche Blutungsereignisse | UE / SUE insgesamt, sowie weitere UE |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------------|
| PLATO/ STEMI | nein ⁴ | ja | ja | ja | ja | ja |
| TRITON- TIMI 38 / STEMI | nein ⁴ | ja | ja | ja | ja | ja |

¹Als schwere + leichte Blutungen wurde ein kombinierter Endpunkt aus schweren und leichten (Major und Minor) Blutungsereignissen definiert.
²Es wurden für Prasugrel keine Daten zur Kategorie der gesamten schweren Blutungsereignisse weder nicht CABG-bezogene noch CABG-bezogene Blutungen, berichtet. Für die Definition von schweren Blutungen kamen beim indirekten Vergleich die TIMI-Kriterien zu Anwendung, da in der TRITON/TIMI Studie nur diese Klassifikation angegeben wurde.
³Der Endpunkt schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie wurde in der TRITON-TIMI 38 Studie nicht definiert/ausgewertet; er wurde daher im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt.
⁴Informationen zu Hospitalisierungen insgesamt lagen nicht vor. Für PLATO/STEMI lagen Informationen über Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache vor, für TRITON-TIMI 38/STEMI Informationen über Hospitalisierungen aufgrund kardialen ischämien. Aufgrund fehlender Vergleichbarkeit dieser beiden Endpunktdefinitionen wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

Die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches ist in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt. Für alle in den folgenden Abschnitten dargestellten Endpunkte stammen die Informationen zu der Subgruppe STEMI ausschließlich aus den beiden Studien PLATO oder TRITON-TIMI 38; auf eine nach Tabellen-Template Tabelle 4-1 in der Dossievorlage vorgesehene endpunktspezifische Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, wurde daher verzichtet.

Aufgrund der Einfachheit des Netzwerkes, des Fehlens von Evidenz aus direkten Vergleichen und der Tatsache, dass dem indirekten Vergleich keine Meta-Analysen vorgeschaltet waren, wurde in den folgenden Abschnitten zu den Einzelendpunkten keine Diskussion zur Homogenität der Ergebnisse (direkte paarweise Vergleiche) oder Konsistenz (Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz) durchgeführt.

Die für den indirekten Vergleich verwendeten Daten stammen in erster Linie aus dem PLATO Studienbericht einschließlich der für dieses Dossier erstellten Anhänge (24), dem IQWiG Vorbericht zu Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom (7), der Veröffentlichung von Montalescot G et al. (41) bzw. von Wiviott SD et al. (46) bzw. den im Internet öffentlich verfügbaren FDA Zulassungsunterlagen zu Prasugrel (50). Es wurde bei der Durchführung des indirekten Vergleiches versucht, Endpunkte mit möglichst ähnlicher Definition zu vergleichen. Beispielsweise wurden Blutungen in der TRITON-TIMI 38 Studie nach TIMI-Kriterien klassifiziert; wenn möglich wurden daher für die PLATO-Studie auch die Risikoschätzer für TIMI-Blutungen verwendet und nicht die adjudizierten studieneigenen Blutungsklassifikationen der PLATO-Studie. Wenn möglich, fanden Hazard Ratios für den indirekten Vergleich Verwendung; lagen diese nicht vor, wurde auf Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen zurückgegriffen. Hierfür wurden primär die in Publikationen oder anderen Veröffentlichungen berichteten odds ratios verwendet; lagen diese nicht vor, so wurden die Odds Ratios inkl. 95% Konfidenzintervalle selbst berechnet. Im Falle des Endpunktes „tödliche Blutungsereignisse“ lagen für Prasugrel die Ergebnisse nur stratifiziert

nach Bypass-bezogenen und nicht-Bypass-bezogenen Blutungen vor. Da Patienten nur ein tödliches Blutungsereignis haben können, konnte hier die Gesamtzahl der Patienten durch einfache Addition der Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen berechnet werden.

4.3.2.1.3.1 Kombiniertes Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

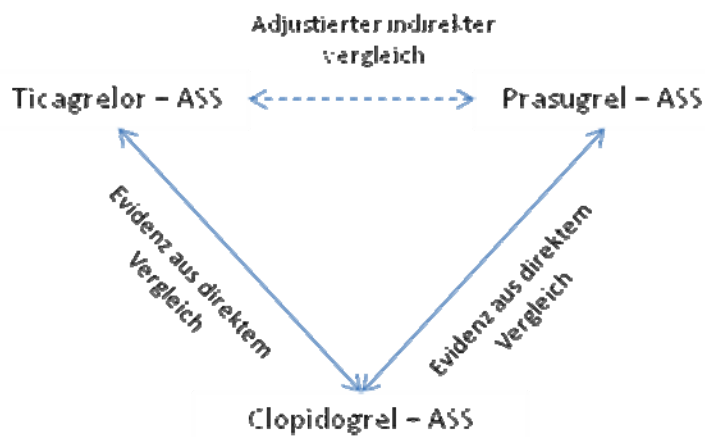
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Referenzen Studien | Intervention | Vergleichs-therapie |
|----------------|-----------------------------|------------------|---------------------|
| 1 | PLATO/ STEMI | Ticagrelor + ASS | Clopidogrel + ASS |
| 1 | TRITON-TIMI 38/STEMI | Prasugrel + ASS | Clopidogrel + ASS |
| | | | |
| | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 16: Netzwerk der Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI.



Wie aus Abbildung 16 ersichtlich ist, handelt es sich hier um ein sehr einfaches Netzwerk, für dessen Analyse ein einfacher adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz (8,52,53):

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\text{Var} (\ln \theta_{BC}) = \text{Var} (\ln \theta_{AB}) + \text{Var} (\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95% Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \text{WURZEL} [\text{Var} (\ln \theta_{BC})] \quad (3)$$

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Endpunkte Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Für die Identifikation einzelner Endpunkte, welche den Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bilden, gelten die gleichen Definitionen wie unter Operationalisierung einzelner Endpunkte nachfolgend beschrieben. Alle Endpunktsverdachtsfälle wurden durch das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet verifiziert. |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Endpunkte Kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Für die Identifikation einzelner Endpunkte, welche den Kombinationsendpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bilden, gelten die gleichen Definitionen wie unter Operationalisierung einzelner Endpunkte nachfolgend beschrieben. Alle Endpunktsverdachtsfälle wurden durch ein Clinical Events Committee (CEC) verblindet adjudiziert. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|---|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI | 3145 | 182 (5,8%) | 3162 | 252 (8,0%) | 0,72 (0,60-0,87) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI¹ | 1452 | 117 (8,1%) | 1414 | 152 (10,8%) | 0,74 (0,58-0,94) |

¹Datenquelle: (7) Tabelle 43 (S. 130).

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-63: Ergebnisse für indirekten Vergleich des kombinierten Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|--|---|--|
| 0,72 (0,60-0,87) | 0,76 (0,60-0,96) | 0,97 (0,72-1,32) |

KI = Konfidenzintervall.

Für den kombinierten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ hat Ticagrelor + ASS in der PLATO Studie seinen Zusatznutzen vs. Clopidogrel + ASS belegt. Dies gilt ebenfalls für Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS in der TRITON-TIMI 38 Studie. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich kein Unterschied für den kombinierten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS gezeigt. Der Endpunkt, welcher maßgeblich für die Überlegenheit von Prasugrel + ASS im kombinierten Endpunkt

„Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ in der TRITON-TIMI 38 Studie verantwortlich ist, war der methodisch strittige Endpunkt Myokardinfarkt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Endpunkt Gesamtmortalität - indirekte Vergleiche aus RCT – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Gesamtmortalität

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | Unter Gesamtmortalität wurden alle Todesfälle, welche nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit auftraten, unabhängig der zugrundeliegenden Ursache zusammengefasst. Die Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und die vollständig Dokumentation an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) zu Verifizierung versendet. Die Beurteilung durch das ICAC erfolgte ebenfalls verblindet. Bei Patienten welche im Laufe der Studie zu der verabredeten Visite dauerhaft nicht erschienen, wurde der Überlebensstatus gründlich recherchiert, sodass nur bei einem von 7026 STEMI Studienpatienten der Überlebensstatus unbekannt war. |
| TRITON- TIMI 38/S TEMI | Unter Gesamtmortalität wurden alle Todesfälle, welche nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (maximal in 464 Tagen, d.h. 450+14 Tagen), geschahen, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache zusammengefasst. Unter den 3534 STEMI Studienpatienten war ebenfalls nur bei einem Patienten der Überlebensstauts unbekannt. |

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON-TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Tica bzw Prasu vs. Clopi |
| PLATO/STEMI | 3145 | 93 (3,0%) | 3162 | 135 (4,3%) | 0,69 (0,53-0,90) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI ¹ | 1452 | 24 (1,7%) | 1414 | 34 (2,4%) | 0,69 (0,41-1,16) |

¹Datenquelle: (7) Tabelle 37 (S. 123)

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den indirekten Vergleich Gesamtmortalität (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|--|---|--|
| 0,69 (0,53-0,90) | 0,69 (0,41-1,16) | 1,00 (0,56-1,79) |

KI = Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität hat Ticagrelor + ASS in der PLATO Studie seinen Zusatznutzen vs. Clopidogrel + ASS nachgewiesen, während Prasugrel + ASS keinen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität in der TRITON-TIMI 38 vs. Clopidogrel + ASS hat zeigen können. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich kein

Unterschied für den Endpunkt Gesamtmortalität zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS gezeigt.

4.3.2.1.3.3 Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-68: Operationalisierung der kardiovaskulären Mortalität

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------------|--|
| PLATO/ STEMI | Tod aus vaskulärer oder zerebrovaskulärer Ursache und jeglicher Tod ohne eine klar dokumentierte nichtvaskuläre Ursache nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Tödliche Blutungen waren in diesen Endpunkt ebenfalls eingeschlossen (außer traumatische tödliche Blutungen). |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | Tod aus vaskulärer oder zerebrovaskulärer Ursache und jeglicher Tod ohne eine klar dokumentierte nichtvaskuläre Ursache nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Tödliche Blutungen waren in diesen Endpunkt ebenfalls eingeschlossen. |

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-70: Ergebnisse für kardiovaskuläre Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|--|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI | 3145 | 84 (2,7%) | 3162 | 116 (4,3%) | 0,73 (0,55-0,96) |
| TRITON- TIMI 38/STEMI¹ | 1452 | 20 (1,4%) | 1414 | 26 (1,8%) | 0,75 (0,42-1,34) |

¹Datenquelle:(7) , Tabelle 38 (S. 124).

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den indirekten Vergleich kardiovaskuläre Mortalität (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 0,73 (0,55-0,96) | 0,75 (0,42-1,34) | 0,97 (0,51-1,85) |

KI = Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ hat Ticagrelor + ASS in der PLATO Studie seinen Zusatznutzen vs. Clopidogrel + ASS belegt, während Prasugrel + ASS keinen Zusatznutzen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in der TRITON-TIMI 38 vs. Clopidogrel + ASS hat zeigen können. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich kein Unterschied für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS gezeigt.

4.3.2.1.3.4 Endpunkt Myokardinfarkt - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Myokardinfarkt

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | <p>Als Myokardinfarkt wurde das Auftreten von Symptomen, welche auf eine Ischämie/ Infarkt des Myokards hindeuten, ischämische EKG-Veränderungen, Anstieg kardialer Biomarker bis 24 Std. nach PCI bzw. CABG mit oder ohne Symptome, pathologischer Beleg für einen Infarkt abhängig von der klinischen Situation angelehnt an die Definition des American College of Cardiology (adjudiziert). Ein Re-Myokardinfarkt musste sich eindeutig vom vorherigem unterscheiden.</p> <p>20 % aller Myokardinfarkte in der Studie waren allein aufgrund erhöhter Biomarker diagnostiziert worden, der absolute Anteil dieser Infarkte war 1,2 % in der Ticagrelorgruppe und 1,3 % in der Clopidogrelgruppe. Die absolute Differenz in der Inzidenz symptomatischer Myokardinfarkte (4,2 % unter Ticagrelor + ASS und 5,2 % unter Clopidogrel + ASS) bleibt unverändert (Quelle CSR Table 11.2.7.5)</p> |
| TRITON- TIMI 38/STE MI | <p>Als Myokardinfarkt wurde das Auftreten von Symptomen, welche auf eine Ischämie/ Infarkt des Myokards hindeuten, ischämische EKG-Veränderungen, Anstieg kardialer Biomarker bis 48 Std. nach PCI bzw. CABG mit oder ohne Symptome, pathologischer Beleg für einen Infarkt abhängig von der klinischen Situation angelehnt an die Definition des American College of Cardiology (46) (adjudiziert). Ein Re-Myokardinfarkt musste sich eindeutig vom vorherigem unterscheiden.</p> <p>49,5 % aller Myokardinfarkte in der Studie waren sogenannte periprozedurale Myokardinfarkte, welche überwiegend innerhalb 48% Stunden der initialen PCI geschahen, der absolute Anteil dieser Infarkte war 4,9 % in der Prasugrelgruppe und 6,4 % in der Clopidogrelgruppe. Die absolute Differenz in der Inzidenz symptomatischer Myokardinfarkte (2,8 % unter Prasugrel + ASS und 3,7 % unter Clopidogrel + ASS) ist damit für AKS gesamt deutlich kleiner und liegt bei 0,9%. (42)</p> |

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON-TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Myokardinfarkt wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/STEMI | 3145 | 96 (3,3%) | 3162 | 140 (4,8%) | 0,68 (0,53-0,89) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI ¹ | 1452 | 90 (6,2%) | 1414 | 124 (8,8%) | 0,70 (0,53-0,92) |

¹Datenquelle: IQWiG Vorbericht, Tabelle 40 (S. 125) (7)

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Myokardinfarkt (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 0,68 (0,53-0,89) | 0,70 (0,53-0,92) | 0,97 (0,672-1,42) |

KI = Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Myokardinfarkt hat Ticagrelor + ASS in der PLATO Studie seinen Zusatznutzen vs. Clopidogrel + ASS belegt. Dies gilt ebenfalls für Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS in der TRITON-TIMI 38 Studie. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich für den Endpunkt Myokardinfarkt kein Unterschied zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS ergeben. Bei der Interpretation der Daten zum Endpunkt Myokardinfarkt aus der TRITON-TIMI 38 Studie ist es wichtig, die beherrschende Bedeutung periprozeduraler

Infarkte im Zusammenhang mit der Verspäteten und eher konservativen Verabreichung des Aufsättigungsdosis von Clopidogrel zu betrachten, wie schon unter Operationalisierung beschrieben.

4.3.2.1.3.5 Endpunkt Schlaganfall – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Schlaganfall

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------------------------|--|
| PLATO/ STEMI | Neurologisches Defizit nach der Randomisierung und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit, verursacht durch ein ischämisches oder ein hämorrhagisches ZNS Ereignis, das ≥ 24 Stunden persistierte. |
| TRITON- TIMI 38/STE MI | Der akute Beginn eines neuen, persistierenden neurologischen Defizits, welches > 24 h andauerte. CT oder MRI wurde dringend empfohlen (zur Unterstützung des klinischen Bilds). Der nicht tödliche Schlaganfall wurde auf Basis der vorliegenden Aufnahmen als ischämisch oder hämorrhagisch klassifiziert. Ohne Aufnahmen erfolgt die Einstufung unter „unbestimmte Ursache“. |

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | Nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEM I | niedrig | ja | ja | nein | Nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|--|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI | 3145 | 36 (1,1%) | 3162 | 24 (0,8%) | 1,51 (0,90-2,53) |
| TRITON- TIMI 38/STEMI¹ | 1452 | 13 (0,9%) | 1414 | 12 (0,9%) | 1,05 (0,48-2,30) |

¹Datenquelle: IQWiG Vorbericht, Tabelle 40 (S. 127) (7)

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Schlaganfall (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 1,51 (0,90-2,53) | 1,05 (0,48-2,30) | 1,44 (0,56-3,68) |

KI = Konfidenzintervall.

Zusammenfassend trat in den beiden Substudien der Endpunkt Schlaganfall selten auf. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich kein Unterschied für den Endpunkt Schlaganfall zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS gezeigt.

4.3.2.1.3.6 Endpunkt Schwere Blutungsereignisse - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „schwere Blutungsereignisse“ TIMI Blutungsdefinition*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PLATO/ STEMI | Blutungen mit einem Hämoglobinabfall von > 5 g/dL (nicht adjudiziert) CABG-bezogen: Alle im Kontext einer CABG Chirurgie auftretender Hämoglobinabfall von > 5 g/dL mit oder ohne Symptome Nicht CABG-bezogen: Alle nicht im Kontext einer CABG Chirurgie auftretende Blutung mit einem Hämoglobinabfall von > 5 g/dL mit oder ohne Symptome |
| TRITON- TIMI 38/ STEMI | Intrakranielle hämorrhagische (ICH) oder anderweitig offensichtliche Blutung assoziiert mit einem Hämoglobinabfall von \geq 5 g/dL (adjudiziert) CABG-bezogen: schwere Blutungsereignisse, welche nach einer Bypassoperation bis 7 Tage danach beobachtet wurden. Events, welche während der Bypass-OP geschahen, wurden nicht dazugezählt. Nicht CABG-bezogen: schwere Blutungsereignisse, welche nicht mit einer Bypassoperation in Verbindung standen. |
| *TIMI Blutungsdefinition beinhaltet keine Blutung ohne eine Angabe des Hämoglobin- oder Hämatokritwertes, sodass sogar tödliche Blutungen übersehen werden konnten, falls Angaben des Hämoglobin- oder Hämatokritwertes fehlen (51) | |

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Blutungsereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEM I | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „schwere Blutungen“ wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere Blutungsereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

| Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio oder Odds- Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |

| | | | | | |
|---|------|--------------------|------|--------------------|------------------------------------|
| PLATO/ STEMI gesamt | 3481 | 180 (5,7%) | 3505 | 179 (5,6%) | 1,01 (0,82-1,24) ¹ |
| PLATO/ STEMI CABG-bezogen | 3481 | 105 (3,3%) | 3505 | 118 (3,8%) | 0,89 (0,68-1,17) ^{1,2,3} |
| PLATO/ STEMI Nicht CABG-bezogen | 3481 | 77 (2,4%) | 3505 | 65 (2,0%) | 1,19 (0,86-1,66) ¹ |
| TRITON- TIMI 38/STEMI Gesamt | 1765 | Nicht berichtet | 1769 | Nicht berichtet | Nicht berichtet |
| TRITON- TIMI 38/STEMI CABG-bezogen⁴ | 1765 | 12 (0,7%) | 1769 | 2 (0,1%) | 6,05 (1,35-27,06) ^{1,2,3} |
| TRITON- TIMI 38/STEMI Nicht CABG-bezogen⁴ | 1765 | 38 (2,4%) | 1769 | 34 (2,1%) | 1,11 (0,70-1,77) ¹ |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.
¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38
² Odds Ratios. Prozentangaben bei den Ereignissen sind entsprechen normalen Prozenten (keine KM%).
³ Odds Ratios berechnet auf Basis der berichteten Ereigniszahlen.
⁴ Datenquelle: (41) (Tabelle 3)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes schwere Blutungsereignisse (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%- KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|--|---|---|---|
| Schwere Blutungsereignisse gesamt | 1,01 (0,82-1,24) ¹ | Nicht berichtet | Nicht berechnet |
| Schwere Blutungsereignisse CABG-bezogen | 0,89 (0,68-1,17) ^{1,2} | 6,05 (1,35-27,06) ^{1,2} | 0,15 (0,03-0,67) ^{1,2} |
| Schwere Blutungsereignisse nicht CABG-bezogen | 1,19 (0,86-1,66) ¹ | 1,11 (0,70-1,77) ¹ | 1,07 (0,61-1,89) ¹ |

KI = Konfidenzintervall.
¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38
² Odds Ratio.

Zusammenfassend fand sich für den Endpunkt CABG-bezogene schwere Blutungsereignisse ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Prasugrel + ASS.

4.3.2.1.3.7 Endpunkt „Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | <p>Die PLATO definierten schweren Blutungsereignisse, welche eines der folgender Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tödlich - intrakraniell - intraperikardiale Blutung mit kardialer Tamponade - Hypovolämischer Schock oder schwere Hypotonie aufgrund von Blutungen, die mit Vasopressoren oder einer Operation behandelt werden müssen - Klinisch erkennbare oder sichtbare Blutung, die mit einem Hb-Abfall von mindestens 5 g/dl verbunden ist - Transfusion von ≥ 4 Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten) auf Grund von Blutungen |
| TRITON- TIMI 38/STE MI | <p>Die TIMI definierten schweren Blutungsereignisse, welche eines der folgender Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tödlich - symptomatische intrakranielle Blutung - führt zu behandlungsbedürftiger Hypotonie (intravenöse Gabe positiv inotroper Substanzen) - erfordert eine chirurgische Intervention bei andauernder Blutung; - erfordert die Transfusion ≥ 4 Einheiten Blut (Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat) über einen Zeitraum von 48 Stunden <p>Um eine transfusionsbedingte Hb-Erhöhung heraus zurechnen, wurde pro Transfusion einer Einheit Blut eine Hb-Erhöhung von 1g/dl bzw. eine 3%-ige Hkt-Erhöhung angenommen.</p> |

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEM I | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-86: Ergebnisse für lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|--|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI | 3481 | 137 (3,9%) | 3505 | 134 (3,8%) | 1,03 (0,81-1,30) ¹ |
| TRITON- TIMI 38/STEMI² | 1765 | 20 (1,1%) | 1769 | 18 (1,0%) | 1,11 (0,59-2,10) ¹ |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

² Datenquelle: (41)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 1,03 (0,81-1,30) | 1,11 (0,59-2,10) | 0,93 (0,47-1,83) ¹ |

KI = Konfidenzintervall.

¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

Für den Endpunkt „Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“, wurde in der PLATO Studie zwischen Ticagrelor + ASS im Vergleich zum Clopidogrel + ASS kein Unterschied festgestellt, während Prasugrel + ASS in der TRITON-TIMI 38 Studie signifikant häufiger zu „Lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungsereignissen“ führte als Clopidogrel + ASS. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich kein Unterschied für den Endpunkt „Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse“ zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS gezeigt.

4.3.2.1.3.8 Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts tödliche Blutungsereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | Jegliche Blutung mit einem tödlichen Ausgang. |
| TRITON- TIMI 38/ STEMI | Jegliche Blutung mit einem tödlichen Ausgang. |

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“ wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „tödliche Blutungsereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Odds-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI | 3481 | 9 (0.3%) | 3505 | 3 (0.1%) | 3,02 (0,82-11,19) ^{1,2} |
| TRITON- TIMI 38/STEMI ³ | 1765 | 9 (0.5%) | 1769 | 2 (0.1%) | 4,52 (0,98-20,99) ^{1,2} |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

² Odds Ratios berechnet auf Basis der berichteten Ereigniszahlen.

³ Datenquelle: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm. Medical Review, Part 2, Tabelle 3 und 4 (Seite 4) (50), (54)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „tödliche Blutungsereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 3,02 (0,82-11,19) | 4,52 (0,98-20,99) | 0,67 (0,09-5,01) |

KI = Konfidenzintervall.

¹Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

Für den Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“, wurde in der PLATO Studie kein Unterschied festgestellt zwischen Ticagrelor + ASS im Vergleich zum Clopidogrel + ASS, während Prasugrel + ASS in der TRITON-TIMI 38 Studie signifikant häufiger zu „tödlichen Blutungsereignissen“ führte als Clopidogrel + ASS. Mittels des indirekten Vergleiches hat sich kein Unterschied für den Endpunkt „tödliche Blutungsereignisse“ zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS gezeigt.

4.3.2.1.3.9 Endpunkt „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ TIMI Blutungsdefinition*

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | Jegliche Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 3 g/dl mit oder ohne Symptome (nicht adjudiziert) CABG-bezogen: Alle im Kontext einer CABG Chirurgie auftretender schweren + leichten Blutungsereignisse nach PLATO Studiendefinition (adjudiziert) ¹ Nicht CABG-bezogen: Alle nicht im Kontext einer CABG Chirurgie auftretender Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 3 g/dL mit oder ohne Symptome (nicht adjudiziert) |
| TRITON- TIMI 38/ STEMI | Offensichtliche Blutung assoziiert mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 3 g/dL (adjudiziert) CABG-bezogen: schwere Blutungsereignisse, welche nach einer Bypassoperation bis 7 Tage danach beobachtet wurden. Events, welche während der Bypass-OP geschahen wurden nicht dazugezählt. Nicht CABG-bezogen: schwere Blutungsereignisse, welche nicht mit einer Bypassoperation in Verbindung standen. |

¹Daten zu Blutungen nach TIMI-Kriterien für diese Kategorie nicht verfügbar.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | Nein | niedrig |
| TRITON-TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | Nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|--|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI gesamt | 3481 | 265 (7,6%) | 3505 | 255 (7,3%) | 1,04 (0,88-1,24) ¹ |
| PLATO/ STEMI CABG-bezogen ³ | 3481 | 165 (4,7%) | 3505 | 177 (5,0%) | 0,93 (0,75-1,16) ^{1,2,4} |
| PLATO/ STEMI Nicht CABG-bezogen | 3481 | 128 (3,7%) | 3505 | 105 (3,0%) | 1,23 (0,95-1,59) ¹ |
| TRITON-TIMI 38/STEMI Gesamt ⁵ | 1765 | 96 (5,4%) | 1769 | 80 (4,5%) | 1,20 (0,89-1,61) ¹ |
| TRITON-TIMI 38/STEMI CABG-bezogen ⁵ | 1765 | 14 (0,8%) | 1769 | 3 (0,2%) | 4,71 (1,35-16,41) ^{1,2,4} |
| TRITON-TIMI 38/STEMI Nicht CABG-bezogen ⁵ | 1765 | 77 (4,4%) | 1769 | 83 (4,7%) | 1,07 (0,79-1,47) ¹ |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

² Odds Ratio.

³ Es wurden die Ergebnisse für schwere + leichte Blutungsereignisse nach Studienkriterien verwendet, da Ergebnisse zu TIMI-Kriterien für diesen Endpunkt nicht vorlagen.

⁴ Berechnet auf Basis der berichteten Ereigniszahlen.

⁵ Datenquelle: (41) (Tabelle 3)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwere + leichte Blutungsereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|--|---|--|---|
| Schwere + leichte Blutungsereignisse gesamt | 1,04 (0,88-1,24) ¹ | 1,20 (0,89-1,61) ¹ | 0,87 (0,62-1,22) ¹ |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse CABG-bezogen | 0,93 (0,75-1,16) ^{1,2} | 4,71 (1,35-16,41) ^{1,2} | 0,20 (0,06-0,70) ^{1,2} |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse nicht CABG-bezogen | 1,23 (0,95-1,59) ¹ | 1,07 (0,79-1,47) ¹ | 1,15 (0,77-1,72) ¹ |

KI = Konfidenzintervall.

¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38² Odds Ratio.

Zusammenfassend fand sich für den Endpunkt schwere + leichte, CABG-bezogene Blutungsereignisse ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Prasugrel + ASS. Die Anzahl von Patienten mit CABG-bezogenen Blutungen war in beiden Studienarmen der PLATO-Studie deutlich höher als in der TRITON-TIMI 38 Studie. Dies ist zum einen auf die höhere Anzahl von Patienten mit CABG in der PLATO-Studie, zum anderen aber auf abweichende Definition des Endpunktes in beiden Studien zurückzuführen. Das signifikante Ergebnis des indirekten Vergleiches wurde daher als Anhaltspunkt gewertet.

4.3.2.1.3.10 Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------------|--|
| PLATO/ STEMI | Ein UE ist die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Exposition gegenüber einem Medikament, unabhängig davon ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand kann ein Symptom sein (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder abnorme Ergebnisse einer Untersuchung (z.B. klinisch signifikante Laborbefunde, EKG). Verdachtsfälle auf ischämische kardiale Ereignisse sollten laut Protokoll nicht als UE / SUE sondern als ein Endpunkt gemeldet werden. Berichtet wurden UE bei allen Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | Ein UE ist die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Exposition gegenüber einem Medikament, unabhängig davon ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand kann ein Symptom sein (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder abnorme Ergebnisse einer Untersuchung (z.B. klinisch signifikante Laborbefunde, EKG) (55). |

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“ wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

| Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Odds-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|--------------------------------|------------|-------------------|------------|--|
| Gesamt | Ereignisse | Gesamt | Ereignisse | |

| | N | N (%) | N | N (%) | |
|---|------|--------------|------|--------------|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | 3145 | 2303 (73,2%) | 3162 | 2206 (69,8%) | 1,19 (1,07-1,33) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI¹ | 1434 | 1148 (80,1%) | 1396 | 1108 (79,4%) | 1,04 (0,87-1,25) ² |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

¹Datenquelle: (7) Tabelle 48 (S. 139)

²Konfidenzintervall selbst berechnet.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 1,19 (1,07-1,33) | 1,04 (0,97-1,25) | 1,14 (0,93-1,41) |

KI = Konfidenzintervall.

¹Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

Zusammenfassend fand sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder für einen geringeren Nutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Prasugrel + ASS.

4.3.2.1.3.11 Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“ indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunkts Studienabbrüche aufgrund von UE

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------------|---|
| PLATO/ STEMI | Alle oben näher definierten UE, welche zum Abbruch der Studientherapie geführt haben. |
| TRITON-TIMI 38/ STEMI | Alle oben näher definierten UE, welche zum Abbruch der Studientherapie geführt haben. |

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON-TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“ wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UE aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Odds-Ratio (95%-KI) |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Gesamt N | Ereignisse N (%) | Tica bzw Prasu vs. Clopi |
| PLATO/STEMI | 3145 | 150 (4,8%) | 3162 | 124 (3,9%) | 1,23 (0,96-1,57) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI ¹ | 1434 | 82 (5,7%) | 1396 | 69 (4,9%) | 1,17 (0,84-1,62) |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.
¹Datenquelle: (7) Tabelle 48 (S. 139)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Studienabbrüche aufgrund von UE (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|--|
| 1,23 (0,96-1,57) | 1,17 (0,84-1,62) | 1,05 (0,70-1,58) |

KI = Konfidenzintervall.

Zusammenfassend fand sich für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von UE kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder für einen geringeren Nutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Prasugrel + ASS.

4.3.2.1.3.12 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------------|--|
| PLATO/ STEMI | Alle schwerwiegenden UE (=Tod, UE unmittelbar lebensbedrohlich, UE erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, UE Ausgang mit einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität, UE ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler, UE ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, welches den Patienten ernsthaft gefährden kann oder zur Verhinderung einer der anderen SUE Kriterien eine medizinische Intervention verlangt). |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hämorrhagische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Neoplasie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. (7) |

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/ STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON- TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Odds-Ratio (95%-KI) Tica bzw Prasu vs. Clopi |
|---|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | |
| PLATO/ STEMI | 3145 | 624 (19,8%) | 3162 | 615 (19,4%) | 1,03 (0,91-1,17) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI¹ | 1434 | 336 (23,4%) | 1125 | 320 (22,9%) | 1,03 (0,86-1,23) |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

¹Datenquelle: (7) Tabelle 48 (S. 139)

Tabelle 4-107: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 1.03 (0.91-1.17) | 1,03 (0,86-1,23) | 1,00 (0,80-1,24) |

KI = Konfidenzintervall.

Zusammenfassend fand sich für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder für einen geringeren Nutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Prasugrel + ASS.

4.3.2.1.3.13 Endpunkt „Gesamtrate Neoplasien“ - indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-108: Operationalisierung des Endpunkts Neoplasien

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------------|--|
| PLATO/ STEMI | Gesamtanzahl der Neubildungen im Zeitraum der UE-Erfassung codiert mit MedDRA Version 11.1. |
| TRITON-TIMI 38/STE MI | MedDRA-Kodierung; SOC „Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)“. b: Ereignis, das bei behandelten Patienten im Zeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur letzten Visite oder 464 Tage nach der Randomisierung auftritt. (7) |

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neoplasien

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| PLATO/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON-TIMI 38/STEMI | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde insgesamt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Neoplasien aus RCT für indirekte Vergleiche

| | Ticagrelor bzw Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Odds-Ratio (95%-KI) |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Tica bzw Prasu vs. Clopi |
| PLATO/STEMI | 3145 | 48 (1,5%) | 3162 | 51 (1,6%) | 0,94 (0,64-1,41) |
| TRITON-TIMI 38/STEMI ¹ | 1434 | 18 (1,3%) | 1396 | 15 (1,1%) | 1,17 (0,59-2,33) ² |

Tica = Ticagrelor. Prasu=Prasugrel. Clopi = Clopidogrel. ASS = Acetylsalicylsäure. KI = Konfidenzintervall.

¹Datenquelle: (7) Tabelle 47 (S. 137)

²Konfidenzintervall selbst berechnet.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für indirekten Vergleich des Endpunktes Neoplasien (Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS)

| Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|
| 0,94 (0,64-1,41) | 1,17 (0,59-2,33) | 0,80 (0,36-1,77) |

KI = Konfidenzintervall.

¹Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

Zusammenfassend fand sich für den Endpunkt Neoplasien kein Unterschied zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS.

4.3.2.1.3.9 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Weitergehende Subgruppenanalysen im Rahmen des indirekten Vergleiches wurden nicht durchgeführt.

In einer Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleiches wurden nur Patienten aus TRITON-TIMI 38/STEMI berücksichtigt, für die eine primäre PCI geplant war, da dies am besten der PLATO Studienpopulation entsprach. Daten für diese Patientengruppe lagen nur für zwei der Endpunkte vor (Primärer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall, sowie nicht CABG-bezogene schwere Blutungsereignisse). Da diese Daten für TRITON-TIMI 38/STEMI nur für die Studienpopulation vorlagen, wurden für den indirekten Vergleich in dieser Sensitivitätsanalyse auch die Daten der Studienpopulation aus der PLATO-Studie verwendet.

Tabelle 4-112: Sensitivitätsanalyse: Nur Patienten mit primärer PCI aus TRITON-TIMI 38/STEMI.

| Endpunkt | Sensitivitätsanalyse | | | Ergebnis aus primärer Analyse |
|--|--|---|--|--|
| | Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
| Kompositendpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall | 0,84 (0,72-0,98) | 0,87 (0,68-1,11) | 0,97 (0,72-1,29) ¹ | 0,97 (0,51-1,85) |
| Schweresereignisse Nicht CABG-bezogen | HR=1,19 (0,86-1,66) | HR=1,54 (0,90-2,64) | 0,77 (0,41-1,45) ¹ | 1,07 (0,61-1,89) ¹ |

KI = Konfidenzintervall.
¹ Ergebnis für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38

In der Sensitivitätsanalyse blieb das Ergebnis für den indirekten Vergleich des kombinierten Endpunkts stabil, während es sich bezogen auf die nicht CABG-bezogenen schweren Blutungsereignisse tendenziell zugunsten Ticagrelors veränderte (ohne hierbei Signifikanz zu erreichen).

Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI/PCI

Indirekte Vergleiche weisen grundsätzlich methodische Limitationen auf und sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Eine Limitation dieses indirekten Vergleiches sind Unterschiede zwischen der PLATO-Studie und der TRITON-TIMI-38 Studie in vielen relevanten Aspekten (z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign [Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation], und Definition von Endpunkten). Die Ergebnisse können daher nur eingeschränkt interpretiert werden.

Ticagrelor + ASS ist bislang nicht direkt mit Prasugrel + ASS verglichen worden. AstraZeneca führt keinen indirekten Vergleich durch, es sei denn lokale Gesetze oder Regularien empfehlen oder erfordern ein derartiges Vorgehen. Die Bereitsstellung eines solchen indirekten Vergleiches in dem vorliegenden Dossier und die Veröffentlichung durch den G-BA geschieht daher ohne die Absicht von AstraZeneca, die so gewonnenen Ergebnisse für die Produktbewerbung oder als weitere wissenschaftliche Diskussionsgrundlage zu nutzen.

Ticagrelor + ASS hat in der PLATO Studie seinen Zusatznutzen vs. Clopidogrel + ASS in mehreren patientenrelevanten Endpunkten inkl. kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt belegt. Dies trifft für Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS in der TRITON-TIMI 38 Studie ausschliesslich für den umstrittenen Endpunkt Myokardinfarkt zu, dessen klinische Bedeutung aufgrund eines sehr hohen Anteils an periprozeduralen Myokardinfarkten schon mehrfach in Frage gestellt wurde. (7), (56)

Insgesamt waren im indirekten Vergleich die Konfidenzintervalle der Effektschätzer für die Wirksamkeitsendpunkte breit und ließen nur eingeschränkte Schlussfolgerungen zu. Einen Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen fand sich für CABG-bezogene Blutungsereignisse, für die das Risiko nach den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs unter Ticagrelor + ASS ca. 80% niedriger war als unter Prasugrel + ASS.

Tabelle 4-113: Übersicht der Hauptergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI/PCI.

| Endpunkt | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|--|--|---|--|
| Wirksamkeit | | | |
| Kompositendpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall | 0,72 (0,60-0,87) | 0,76 (0,60-0,96) | 0,97 (0,72-1,32) |
| Gesamtmortalität | 0,69 (0,53-0,90) | 0,69 (0,41-1,16) | 1,00 (0,56-1,79) |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 0,73 (0,55-0,96) | 0,75 (0,42-1,34) | 0,97 (0,51-1,85) |
| Myokardinfarkt | 0,68 (0,53-0,89) | 0,70 (0,53-0,92) | 0,97 (0,67-1,42) |
| Schlaganfall | 1,51 (0,90-2,53) | 1,05 (0,48-2,30) | 1,44 (0,56-3,68) |
| Sicherheit | | | |
| Schwere Blutungsereignisse gesamt | 1,01 (0,82-1,24) ¹ | Nicht berichtet | Nicht berechnet |
| Schwere Blutungsereignisse CABG-bezogen | 0,89 (0,68-1,17) ^{1,2} | 6,05 (1,35-27,06) ^{1,2} | 0,15 (0,03-0,67) ^{1,2} |
| Schwere Blutungsereignisse nicht CABG-bezogen | 1,19 (0,86-1,66) ¹ | 1,11 (0,70-1,77) ¹ | 1,07 (0,61-1,89) ¹ |
| Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | 1,03 (0,81-1,30) | 1,11 (0,59-2,10) | 0,93 (0,47-1,83) ¹ |
| Tödliche Blutungsereignisse | 3,02 (0,82-11,19) | 4,52 (0,98-20,99) | 0,67 (0,09-5,01) ^{1,2} |

| Endpunkt | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio oder Odds Ratio (95%-KI) Ticagrelor vs. Prasugrel |
|--|---|--|---|
| Schwere + leichte Blutungsereignisse gesamt | 1,04 (0,88-1,24) ¹ | 1,20 (0,89-1,61) ¹ | 0,87 (0,62-1,22) ¹ |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse CABG-bezogen | 0,93 (0,75-1,16) ^{1,2} | 4,71 (1,35-16,41) ^{1,2} | 0,20 (0,06-0,70) ^{1,2} |
| Schwere + leichte Blutungsereignisse nicht CABG-bezogen | 1,23 (0,95-1,59) ¹ | 1,07 (0,79-1,47) ¹ | 1,15 (0,77-1,72) ¹ |
| Gesamtrate UE | 1,19 (1,07-1,33) ² | 1,04 (0,97-1,25) ² | 1,14 (0,93-1,41) ² |
| Studienabbrüche aufgrund von UE | 1,23 (0,96-1,57) ² | 1,17 (0,84-1,62) ² | 1,05 (0,70-1,58) ² |
| Gesamtrate schwere UE | 1,03 (0,91-1,17) ² | 1,03 (0,86-1,23) ² | 1,00 (0,80-1,24) ² |
| Neoplasien | 0,94 (0,64-1,41) ² | 1,17 (0,59-2,33) ² | 0,80 (0,36-1,77) ² |
| KI = Konfidenzintervall. ¹ Ergebnis berechnet für die Studienpopulation aufgrund fehlender Angaben für die Zulassungs-Population in TRITON-TIMI 38 ² Odds Ratio. | | | |

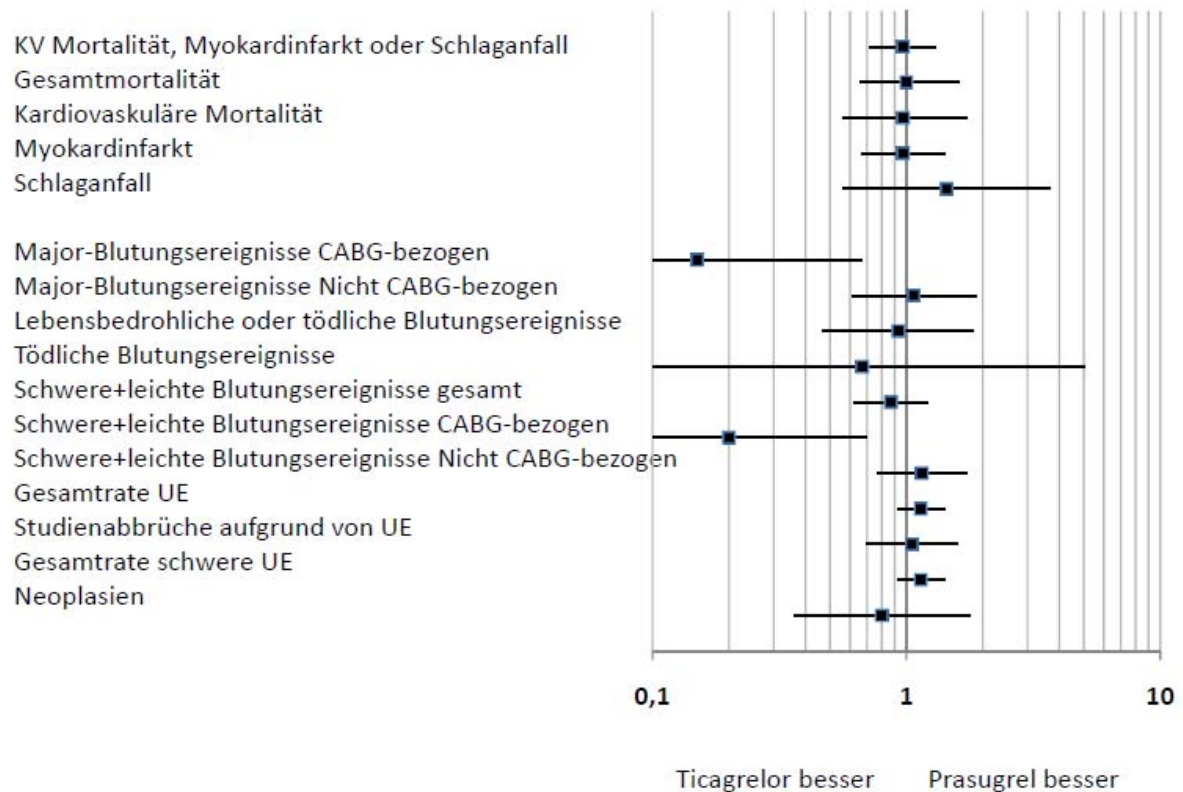


Abbildung 17: Übersicht der Hauptergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI/PCI

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---|---|
| | | | Patient | Behandler | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte |
|------------|--------------------------------|--|---|---|
| <Studie 1> | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein |
| | | | | |
| | | | | |

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden über die RCTs hinaus keine weiteren Untersuchungen für die Bewertung von Nutzen bzw. Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ergebnisse der primären Nutzenbewertung (Ticagrelor+ASS im Vergleich zu Clopidogrel+ASS) basieren auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblind aktiv-kontrollierten PLATO-Studie, die ein repräsentatives Spektrum von >18.000 Patienten mit AKS eingeschlossen hat. Die Studienqualität der PLATO-Studie war hoch, das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wurde als niedrig eingeschätzt. Als Endpunkte wurden nur patientenrelevante Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen, Surrogatparameter fanden hingegen keine Berücksichtigung. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Die Evidenzstufe für die PLATO-Studie und die aus ihr abgeleiteten Aussagen ist insgesamt als Evidenzgrad 1b einzustufen. Neben einer hohen internen Validität bestand aufgrund der Praxisnähe des Studiendesigns und der Repräsentativität der eingeschlossenen AKS Population ebenfalls eine hohe Übertragbarkeit auf die Behandlungssituation im klinischen Alltag. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, Validität der herangezogenen Endpunkte, sowie der Evidenzstufe 1b als sehr hoch einzuschätzen.

Aufgrund der vom G-BA für Patienten mit STEMI (geplant für PCI) empfohlenen Vergleichstherapie Prasugrel+ASS wurde zusätzlich ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Ticagrelor+ASS und Prasugrel+ASS durchgeführt. Wegen der generellen methodischen Einschränkungen eines indirekten Vergleiches, ist die Evidenzstufe für die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Schlussfolgerungen und damit auch die Aussagekraft dieser Auswertung insgesamt niedriger einzuschätzen als 1b. Ein Konsensus über den Evidenzgrad eines indirekten Vergleiches hochwertiger randomisierter Studien liegt bislang nicht vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des

zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität) ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Ticagrelor + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS.

Dies bestätigte sich für die Gruppe AKS-Gesamt wie auch für die ergänzende Subgruppenauswertung zu IA/NSTEMI und innerhalb der STEMI Patienten im Vergleich zu Clopidogrel + ASS.

Ticagrelor + ASS hat in der PLATO-Studie seinen klinischen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie Clopidogrel + ASS gezeigt. Dabei war Ticagrelor dem Clopidogrel in den meisten getesteten Endpunkten überlegen und in keinem Wirksamkeitsendpunkt unterlegen, sodass sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von 1,4 % absolute Risikoreduktion (ARR) für die Gesamtmortalität in der gesamten Kohorte der AKS-Patienten gezeigt hat.

Dieser Wirksamkeitsvorteil wurde erreicht, ohne die Gesamtrate der schweren Blutungen zu erhöhen und ohne klinisch bedeutsamen Anstieg schwerwiegender, patientenrelevanter Nebenwirkungen. Bestätigt wird dies durch die Überlegenheit in dem Endpunkt Gesamtsterblichkeit.

Folgt man der Subgruppenauswertung, die der G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehen hat, so ergibt sich sowohl für die IA/NSTEMI als auch für die STEMI Patienten, unabhängig ob medikamentös behandelt, PCI oder CABG ein erheblicher

Zusatznutzen. Im indirekten Vergleich bei STEMI Patienten zeigte Ticagrelor + ASS einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die CABG-bezogenen Blutungen gegenüber Prasugrel + ASS.

In der PLATO Studie starben im Behandlungsarm mit Ticagrelor + ASS auf 1000 Patienten insgesamt 14 Patienten weniger als unter der Vergleichstherapie mit Clopidogrel + ASS, davon 11 Patienten weniger aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Zudem werden abgeleitet aus den PLATO Ergebnissen 11 Myokardinfarkte verhindert. Werden diese Ergebnisse auf die Gruppe von insgesamt 214.050 Patienten hochgerechnet, die in Deutschland jährlich an einer der verschiedenen klinischen Formen des AKS erkranken und grundsätzlich für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung in Frage kommen, könnten durch eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS anstelle der bislang üblichen Standardbehandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS bis zu 2355 Myokardinfarkte jährlich verhindert werden, sowie 2997 Todesfälle, davon 2355 aus kardivaskulären Ursachen.

Damit hat Ticagrelor gegenüber der Vergleichstherapie mit Clopidogrel in den härtesten der patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität) einen eindeutigen und in diesem Ausmaß noch nie von einem P2Y₁₂-Hemmer gezeigten Zusatznutzen belegt. Gemäß der Definition für die Klassifizierung des Zusatznutzens liegt damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Entsprechend der Fachinformation Brilique® (5) und basierend auf der PLATO-Studie ist eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) für eine 12-monatige Therapie indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS - instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. Patienten mit allen Ausprägungen eines AKS profitieren von der Behandlung mit Ticagrelor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|
| Gesamtpopulation | |
| Erwachsene Patienten zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS - instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. | erheblich |
| Subgruppen | |
| NSTEMI/IA einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsstrategien | erheblich |
| STEMI einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsstrategien gemäß von AZ definierter Vergleichstherapie Clopidogrel+ASS | erheblich |
| STEMI Patientengruppen nach Behandlungsstrategie gemäß G-BA Beratung <ul style="list-style-type: none"> • PCI (vs. Prasugrel+ASS)* • medikamentös behandelt (vs. Clopidogrel+ASS)** • CABG ohne PCI (vs. ASS mono)*** | erheblich erheblich nicht bewertet |
| *Auf Grundlage des indirekten Vergleiches von Ticagrelor+ASS vs. Prasugrel+ASS | |
| ** Auf Grundlage der Interaktionstestung | |
| *** Ein indirekter Vergleich auf Grund der Datenlage nicht möglich, die deutschen Therapieleitlinien empfehlen eine Beibehaltung der dualen Plättchenhemmung nach CABG bei AKS Patienten über eine Dauer von bis zu 12 Monaten. | |

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------|--------------------------|
| | |
| | |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

In Rahmen dieser Nutzen- und Zusatznutzenbewertung wurde ergänzend ein indirekter Vergleich mit Prasugrel in der STEMI Population vorgenommen, da der G-BA diese Therapie als zweckmäßig für STEMI PCI Patienten ansieht. Da ein direkter Vergleich zwischen den Substanzen nicht vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich vorgenommen.

Die Studien wurden so gewählt, dass die eingeschlossene Population und die durchgeführten Prozeduren möglichst gut aufeinander passen. Trotzdem weisen die beiden Studien Unterschiede auf, welche sich nicht ausgleichen ließen, sodass der dargestellte indirekte Vergleich nur ergänzend zur Bewertung des Nutzen und des Zusatznutzen von Ticagrelor beim AKS herangezogen werden sollte.

Es existiert eine große Phase III Studie, welche Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS bei AKS Patienten untersuchte (PLATO) und eine andere große Phase III Studie, welche Prasugrel + ASS mit Clopidogrel + ASS (TRITON-TIMI 38) bei AKS Patienten verglich. Beide Studien haben eine Subgruppenauswertung für die STEMI PCI Patienten vorgenommen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Ticagrelor

Studienberichte / Prüfplan

D5130C05262 (PLATO) (4,24,57)

Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche

Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y₁₂ receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 2010; 44(3):524-537 (10)

Bellemain-Appaix AB. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19):1542-1551 (11)

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010 (12)

Cohen M. Expanding the recognition and assessment of bleeding events associated with antiplatelet therapy in primary care. *Mayo Clinic Proceedings* 2009; 84(2):149-160 (13)

Cowley MJK. Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management. *Curr Med Res Opinion* 2009; 25(6):1477-1490 (14)

Huang NS, Master HH, Fusco JA, Park ZH. Ticagrelor: a novel oral antiplatelet agent. *Consult Pharm* 2010; 25(11):745-755 (15)

Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30(16):1964-1977 (16)

Eingeschlossene Publikationen

Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H 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 (17)

James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ 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 (18)

Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J 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 (19)

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ 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 (20)

James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F 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 (21)

James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH 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; 122:1056-1067 (22)

Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP 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; 122:2131-2141 (23)

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057 (3)

Food and Drug Administration Ticagrelor for acute coronary syndromes, NDA 22-433 (32)

Prasugrel

Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche

Goodwin MM, Desilets AR, Willett KC. Thienopyridines in acute coronary syndrome. *Ann Pharmacother* 2011; 45(2):[207-217] (35)

Freeman MK. Thienopyridine Antiplatelet Agents: Focus on Prasugrel. *Consult Pharm* 2010; 25(4):[241-257] (36)

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010 (12)

Eingeschlossene Publikationen

Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, Mckinnon RA. 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] (37)

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T 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] (38)

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Murphy SA, Lotan C, Heuer H et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. *Int J Cardiol* 2010 (39)

Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033 (40)

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731 (41)

Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119(21): 2758-2764 (42)

Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2473-2479 (43)

O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8): 678-685 (44)

Pride YB, Wiviott SD, Buros JL, Zorkun C, Tariq MU, Antman EM et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON); Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009; 158(3): e21-e26 (45)

Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152(4): 627-635 (46)

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626-1636 (47)

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1353-1363 (48)

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015 (26)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). Stand 16.03.2011; Version 1.0. Verfügbar unter <http://www.iqwig.de/download/A09->

02 Vorbericht Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom.pdf. Letzter Zugriff am 11.05.2011 (7)

European Medicines Agency. Assessment report for Eflent. 13.03.2009 [letzter Zugriff: 02.05.2011]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf (49)

Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; medical review(s); part 1-31 [online]. 28.04.2008 [letzter Zugriff: 02.05.2011]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm (50)

Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; summary review; part 1-13 [online]. 09.01.2009 [letzter Zugriff: 02.05.2011]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm (54)

Food and Drug Administration. Questions: Prasugrel for ACS. 2009; Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf, 2011. (51)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

(1) Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Falk V, Kastrati A, Weis M, et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologie* 2010(4):84-92.

(2) Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group*. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Annals of Internal Medicine* 2010 March 24.

(3) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.

(4) 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.]; clinical study report. 2009 23. September.

(5) AstraZeneca. Fachinformation Brilique Stand 04/2011. 2011; Available at: <http://www.fachinfo.de>. Accessed 06/06, 2011.

- (6) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratung §8 AM-NuV. 2011 31.03.
- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. 2011 16.03.;A09-02.
- (8) Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in Meta-Analysis of randomized controlled trials.. J Clin Epidemiol 1997;50(6):683-691.
- (9) Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003 September 06;327(7414):557-560.
- (10) Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y12 receptor antagonist. Ann Pharmacother 2010;44:524-537.
- (11) Bellemain-Appaix AB. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56(19):1542-1551.
- (12) Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes.. Int J Cardiol 2010.
- (13) Cohen M. Expanding the Recognition and Assessment of Bleeding Events Associated With Antiplatelet Therapy in Primary Care. Mayo Clinic Proceedings 2009 February 01;84(2):149-160.
- (14) Cowley MJK. Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management. Curr Med Res Opin 2009;25(6):1477-1490.
- (15) Huang NS, Master HH, Fusco JA, Park,Z.H. Ticagrelor: a novel oral antiplatelet agent. Consult Pharm 2010;25(11):745-755.
- (16) Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. Eur Heart J 2009;30(16):1964-1977.
- (17) Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H 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.
- (18) James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H 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.
- (19) Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J 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.

(20) Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ 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.

(21) James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F 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.

(22) James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH 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(1056):1067.

(23) Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, 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;122:2131-2141.

(24) AstraZeneca.

EMA/H/C/1241: Ticagrelor Tablets

Additional PLATO subgroup analysis on overall PLATO UA/NSTEMI and STEMI subgroups and ASA \leq 150mg cohort for the German Value Dossier. 2011 06/06.

(25) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Beratung §10 AM-NuV. 2011 31.03.

(26) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-2015.

(27) Anonym. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001 08/16;345(7):494-502.

(28) Chew DP, Anderson FA, Avezum Á, Eagle KA, FitzGerald G, Gore JM, et al. Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart* 2010 August 01;96(15):1201-1206.

(29) Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association Between Hospital Process Performance and Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2006 April 26;295(16):1912-1920.

- (30) Stenstrand U, Johansson S, Janzon M, Wallentin L. The platelet inhibition and patient outcomes is representative of patients with acute coronary syndromes in a national heart registry. *J Am Coll Cardiol* 2010 March 9;55(10_MeetingAbstracts):A112.E1046.
- (31) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010 August 29.
- (32) Food and Drug Administration.
Ticagrelor for acute coronary syndromes, NDA 22-433. 2010;FDA Adboard File:1-346.
- (33) Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, Schrör K, Kubica J, Herkner H, Jilma B. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011;97(2):98-105.
- (34) Sanofi Aventis. Fachinformation Plavix Stand 01/2011. 2011; Available at: <http://www.fachinfo.de>. Accessed 06/06, 2011.
- (35) Goodwin MM, Desilets AR, Willett KC. Thienopyridines in acute coronary syndrome. *Ann Pharmacother* 2011;45(2):207-217.
- (36) Freeman MK. Thienopyridine Antiplatelet Agents: Focus on Prasugrel.. *Consult Pharm* 2010;25(4):241-257.
- (37) Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, Mckinnon RA. 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.
- (38) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T 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.
- (39) Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Murphy SA, Lotan C, Heuer H et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. *Int J Cardiol* 2010.
- (40) Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2028-2033.
- (41) Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723-731.

- (42) Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009;119(21):2758-2764.
- (43) Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008;29(20):2473-2479.
- (44) O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(8):678-685.
- (45) Pride YB, Wiviott SD, Buros JL, Zorkun C, Tariq MU, Antman EM et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON); Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009;158(3):e21-e26.
- (46) Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006;152(4):627-635.
- (47) Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118(16):1626-1636.
- (48) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9621):1353-1363.
- (49) European Medicines Agency. Assessment report for Eflint. 2009; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf. Accessed 06/06, 2011.

(50) Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; medical review(s); part 1-31. 2008; Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm. Accessed 05/05, 2011.

(51) Food and Drug Administration. Questions: Prasugrel for ACS. 2009; Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf, 2011.

(52) Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ. Health Technology Assessment: Indirect comparisons of competing interventions. 2005; Available at: <http://www.hta.ac.uk/1118>. Accessed 05/03, 2011.

(53) Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. 2009; Available at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf. Accessed 05/03, 88.

(54) Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; summary review; part 1-13 2009; Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm. Accessed 05/02, 2011.

(55) European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1) - Guidelines for Good Clinical Practice. 2011; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002874.pdf. Accessed 06/06, CPMP/ICH/135/95.

(56) National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. 2011; Available at: <http://www.nice.org.uk/TA182>. Accessed 06/06, 2011.

(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 – A Study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes.]; ammended clinical study protocol. 2008 18. Januar.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

Suche zu Abschnitt 4.3.1.1.2

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, 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.

Datenbankname: BIOSIS Previews**Suchoberfläche: Ovid****Datum der Suche: 03.05.2011****Zeitsegment: 1996 to 2011 Week 21****Suchfilter: in Anlehnung an (7)**

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|----|---|---------|
| 1 | (Brilinta* or Brilique* or AZD 6140 or AZD6140 or AZD-6140).ab,ti. | 46 |
| 2 | Ticagrelor*.mp. | 93 |
| 3 | 1 or 2 | 126 |
| 4 | (random* or placebo*).mp. | 329707 |
| 5 | ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)).mp. | 50777 |
| 6 | (Clinic* adj6 (trial* or stud*)).mp. | 172261 |
| 7 | (cross over or crossover).mp. | 23964 |
| 8 | Clinical trial.cb. | 42775 |
| 9 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 496145 |
| 10 | system* review*.mp. | 13063 |
| 11 | ((pool* or meta) and analys*).mp. | 43264 |
| 12 | (metaanalys* or meta analysis).mp. | 20268 |
| 13 | (medline or embase or cochrane).mp. | 16813 |
| 14 | (review* and search*).mp. | 20237 |
| 15 | 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 70634 |
| 16 | 9 or 15 | 546418 |
| 17 | 3 and 16 | 66 |

Datenbankname: EMBASE**Suchoberfläche: Ovid****Datum der Suche: 03.05.2011****Zeitsegment: 1980 to 2011 week 17****Suchfilter:** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|---|--------------|---------|
|---|--------------|---------|

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, 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.

| | | |
|----|--|---------|
| 1 | Ticagrelor*.mp. | 613 |
| 2 | (AZD6140 or AZD 6140 or AZD-6140).ab,ti. | 95 |
| 3 | (Brilinta* or Brilique*).ab,ti. | 4 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 650 |
| 5 | random*.ab,ti. | 639240 |
| 6 | clinical trial*.mp. | 939630 |
| 7 | exp health care quality/ | 1480999 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 2495375 |
| 9 | meta analysis*.mp. | 68406 |
| 10 | search*.ab,ti. | 198375 |
| 11 | review.pt. | 1692350 |
| 12 | 9 or 10 or 11 | 1866913 |
| 13 | 8 or 12 | 3959756 |
| 14 | 4 and 13 | 513 |

Datenbankname: Medline

Suchoberfläche: Ovid

Datum der Suche: 03.05.2011

Zeitsegment:

Ovid Medline (R) - 1948 to Aproil week 3 2011

Ovid Medline (R) - Daily Update – May 02, 2011

Ovid Medline (R) - In-Process & other non-indexed citation

Suchfilter: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|---|--|---------|
| 1 | Ticagrelor*.mp. | 184 |
| 2 | (AZD6140 or AZD 6140 or AZD-6140).ab,ti. | 64 |
| 3 | (Brilinta* or Brilique*).ab,ti. | 1 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 207 |
| 5 | clinical trial.pt. | 461851 |
| 6 | randomized.ab. | 221100 |
| 7 | placebo.ab. | 127491 |
| 8 | clinical trials as topic/ | 153645 |
| 9 | randomly.ab. | 163007 |

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, 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.

| | | |
|----|---|---------|
| 10 | trial.ti. | 94602 |
| 11 | drug therapy.fs. | 1444334 |
| 12 | effects.ti. | 566140 |
| 13 | comparative study/ | 1518613 |
| 14 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 3641984 |
| 15 | meta analysis.mp.pt. | 46976 |
| 16 | review.pt. | 1598806 |
| 17 | search*.tw. | 172840 |
| 18 | 15 or 16 or 17 | 1739153 |
| 19 | 14 or 18 | 5014793 |
| 20 | 4 and 19 | 157 |
| 21 | remove duplicates from 20 | 148 |

Datenbankname: Pubmed

Suchoberfläche: Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Datum der Suche: 03.05.2011

Zeitsegment: -

Suchfilter: in Anlehnung an (7)

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|---|---------------------------------------|---------|
| 1 | Ticagrelor | 190 |
| 2 | "AZD6140" or "AZD 6140" or "AZD-6140" | 62 |
| 3 | Brilinta*[TIAB] OR Brilique*[TIAB] | 1 |
| 4 | in process[sb] OR publisher[sb] | 839732 |
| 5 | ((#1) OR #2) OR #3 | 213 |
| 6 | (#4) AND #5 | 49 |

Datenbankname: Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

Datum der Suche: 03.05.2011

Zeitsegment: -

Suchfilter: in Anlehnung an (7)

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|---|--|---------|
| 1 | (Ticagrelor *):ti,ab,kw | N/A |
| 2 | (AZD6140 or AZD 6140 or AZD-6140):ti,ab,kw | N/A |
| 3 | (Brilinta* or Brilique):ti,ab,kw | N/A |
| 4 | (#1 OR #2 OR #3) | 19 |

N/A = keine Anzahl der Ergebnisse für Zwischenschritte erfasst

Suche zu Abschnitt 4.3.2.1.1**Bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu Prasugrel (für indirekten Vergleich in der Patientenpopulation STEMI/PCI)****Datenbankname: BIOSIS Previews****Suchoberfläche: Ovid****Datum der Suche: 02.05.2011****Zeitsegment: 1996 to 2011 Week 21****Suchfilter: in Anlehnung an (7)**

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|----|--|---------|
| 1 | (Efient* or Effient* or CS 747 or LY 640315).ab,ti. () | 38 |
| 2 | Prasugrel*.mp. () | 281 |
| 3 | 1 or 2 () | 290 |
| 4 | (random* or placebo*).mp. () | 329707 |
| 5 | ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)).mp. () | 50777 |
| 6 | (Clinic* adj6 (trial* or stud*)).mp. () | 172261 |
| 7 | (cross over or crossover).mp. () | 23964 |
| 8 | Clinical trial.cb. () | 42775 |
| 9 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 () | 496145 |
| 10 | system* review*.mp. () | 13063 |
| 11 | ((pool* or meta) and analys*).mp. () | 43264 |
| 12 | (metaanalys* or meta analysis).mp. | 20268 |
| 13 | (medline or embase or cochrane).mp. () | 16813 |
| 14 | (review* and search*).mp. () | 20237 |
| 15 | 10 or 11 or 12 or 13 or 14 () | 70634 |
| 16 | 9 or 15 | 546418 |
| 17 | 3 and 16 () | 131 |

Datenbankname: EMBASE**Suchoberfläche: Ovid**

Datum der Suche: 02.05.2011**Zeitsegment: 1980 to 211 week 17****Suchfilter:** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|----|---------------------------------|---------|
| 1 | Prasugrel*.mp. () | 1399 |
| 2 | (LY 640315 or CS 747).ab,ti. () | 33 |
| 3 | (Efient* or Effient*).ab,ti. () | 26 |
| 4 | 1 or 2 or 3 () | 1409 |
| 5 | random*.ab,ti. () | 639240 |
| 6 | clinical trial*.mp. () | 939630 |
| 7 | exp health care quality/ () | 1480999 |
| 8 | 5 or 6 or 7 () | 2495375 |
| 9 | meta analysis*.mp. () | 68406 |
| 10 | search*.ab,ti. () | 198375 |
| 11 | review.pt. () | 1692350 |
| 12 | 9 or 10 or 11 () | 1866913 |
| 13 | 8 or 12 () | 3959756 |
| 14 | 4 and 13 () | 1111 |

Datenbankname: Medline**Suchoberfläche: Ovid****Datum der Suche: 02.05.2011****Zeitsegment:****Ovid Medline (R) - 1948 to Aproil week 3 2011****Ovid Medline (R) - Daily Update – April 29, 2011****Ovid Medline (R) - In-Process & other non-indexed citation****Suchfilter:** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, 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.

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, 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.

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|----|--|---------|
| 1 | Prasugrel*.mp. () | 450 |
| 2 | (LY 640315 or CS 747).ab,ti. () | 24 |
| 3 | (Efient* or Effient*).ab,ti. () | 10 |
| 4 | 1 or 2 or 3 () | 454 |
| 5 | clinical trial.pt. () | 461848 |
| 6 | randomized.ab. () | 221001 |
| 7 | placebo.ab. () | 127448 |
| 8 | clinical trials as topic/ () | 153634 |
| 9 | randomly.ab. () | 162958 |
| 10 | trial.ti. () | 94579 |
| 11 | drug therapy.fs. () | 1444156 |
| 12 | effects.ti. () | 566053 |
| 13 | comparative study/ () | 1518512 |
| 14 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 () | 3641520 |
| 15 | meta analysis.mp,pt. () | 46941 |
| 16 | review.pt. () | 1598527 |
| 17 | search*.tw. () | 172735 |
| 18 | 15 or 16 or 17 () | 1738825 |
| 19 | 14 or 18 () | 5014090 |
| 20 | 4 and 19 () | 355 |
| 21 | remove duplicates from 20 () | 345 |

Datenbank: Pubmed

Suchoberfläche: Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Datum der Suche: 02.05.2011

Zeitsegment: -

Suchfilter: in Anlehnung an (7)

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|---|---------------------------------|---------|
| 1 | (#4) AND #5 | 64 |
| 2 | ((#1) OR #2) OR #3 | 462 |
| 3 | process[sb] OR publisher[sb] | 838143 |
| 4 | Efient*[TIAB] OR Effient*[TIAB] | 10 |
| 5 | "LY 640315" OR "CS 747" | 24 |
| 6 | Prasugrel | 460 |

Datenbankname: Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

Datum der Suche: 02.05.2011

Zeitsegment: -

Suchfilter: in Anlehnung an (7)

| # | Suchbegriffe | Treffer |
|---|---------------------------------|---------|
| 1 | (Prasugrel*):ti,ab,kw | N/A |
| 2 | (LY 640315 OR CS 747):ti,ab,kw | N/A |
| 3 | (Efient * or Effient*):ti,ab,kw | N/A |
| 4 | (#1 OR #2 OR #3) | 51 |

N/A = keine Anzahl der Ergebnisse für Zwischenschritte erfasst

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |
| 1. Ticagrelor | |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 06.05.2011 |
| Suchstrategie | (Ticagrelor OR AZD6140 OR "AZD 6140" OR "AZD-6140" OR Brilinta OR Brilique) [ALL FIELDS] |
| Treffer | 12 |

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Studienregister | ClinicalStudyResults.org |
| Internetadresse | http://www.clinicalstudyresults.org |
| Datum der Suche | 06.05.2011 |
| Suchstrategie | Ticagrelor |
| Treffer | 0 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch |
| Datum der Suche | 06.05.2011 |
| Suchstrategie | Ticagrelor OR AZD6140 OR "AZD 6140" OR "AZD-6140" OR Brilinta OR Brilique |
| Treffer | 6 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ClinicalTrials.ifpma.org |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.ifpma.org |
| Datum der Suche | 06.05.2011 |
| Suchstrategie | Ticagrelor OR AZD6140 OR "AZD 6140" OR "AZD-6140" OR Brilinta OR Brilique |
| Treffer | 12 |

2. Prasugrel (Suche für indirekten Vergleich)

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 03.05.2011 |
| Suchstrategie | Prasugrel OR "LY 640315" OR "CS 747" OR Efient OR Effient |
| Treffer | 33 |

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Studienregister | ClinicalStudyResults.org |
| Internetadresse | http://www.clinicalstudyresults.org |
| Datum der Suche | 03.05.2011 |
| Suchstrategie | Prasugrel hydrochloride |
| Treffer | 37 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch |
| Datum der Suche | 03.05.2011 |
| Suchstrategie | Prasugrel OR "LY 640315" OR "CS 747" OR Efient OR Effient |
| Treffer | 45 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ClinicalTrials.ifpma.org |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.ifpma.org |
| Datum der Suche | 03.05.2011 |
| Suchstrategie | Prasugrel OR "LY 640315" OR "CS 747" OR Efient OR Effient |
| Treffer | 69 |

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

1. Ticagrelor

| Publikation | Ausschlussgrund |
|--|-----------------|
| Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. <i>Circulation</i> 2010; 121(10):1188-1199. | Nicht E1 |
| Gurbel PAB. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: The ONSET/OFFSET study. <i>Circulation</i> 2009; 120(25):2577-2585. | Nicht E1 |
| Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Ticagrelor in Volunteers With Mild Hepatic Impairment. <i>J Clin Pharmacol</i> 2010. | Nicht E1 |
| Butler K, Wei C, Teng R. Single-dose ticagrelor does not prolong the QT interval in healthy subjects. <i>Int J Clin Pharmacol Therap</i> 2010; 48:643-651. | Nicht E1 |
| Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2010; 56(3):185-193. | Nicht E1 |
| Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. <i>Eur Heart J</i> 2006; 27:1038-1047. | Nicht E1 |
| Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2010; 66:487-496. | Nicht E1 |
| Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. [Review]. <i>Blood</i> 2011; 117(7):2102- | Nicht E5 |

| | |
|--|----------|
| 2112. | |
| Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2007; 50(19):1852-1856. | Nicht E5 |
| Storey RF, Melissa TS, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H 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. <i>Platelets</i> 2009; 20(5):341-348. | Nicht E5 |
| Husted S, Storey RF, Harrington RA, Emanuelsson H, Cannon CP. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. <i>Clin Cardiol</i> 2010; 33:206-212. | Nicht E5 |
| Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G 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. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2007; 50:1844-1851. | Nicht E7 |
| Husted S, Harrington RA, Cannon CP, Storey RF, Mitchell P, Emanuelsson H et al. Bleeding risk with AZD6140, a reversible P2Y12 receptor antagonist, vs. clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass grafting in the DISPERSE2 trial. <i>Int J Clin Pract</i> 2009; 63(4):667-670. | Nicht E7 |
| Van De WF. Balancing benefit and bleeding risk of antithrombotic agents in the individual patient with an acute coronary syndrome. <i>Circulation</i> 2010; 121(1):5-7. | Nicht E6 |

2. Prasugrel

| Publikation | Ausschlussgrund |
|--|-----------------|
| Pride YB, Tung P, Mohanavelu S, Zorkun C, Wiviott SD, Antman EM et al. Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depression. <i>J Am Coll Cardiol Intv</i> 2010;3:806-811 | Nicht E1 |
| Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by | Nicht E4 |

| | |
|--|----------|
| prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J 2009; 30(14): 1753-1763. | |
| Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation 2011; 123(7):798 | Nicht E6 |
| Mokhtar OA, Lemesle G, Armero S, Mancini J, Bonello C, Tahirou I et al. Relationship between platelet reactivity inhibition and non-CABG related major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res 2010 | Nicht E6 |
| 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):2077-85; 126 (2) e147-149 | Nicht E6 |
| Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation 2005; 111(25): 3366-3373. | Nicht E7 |

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| NZ | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| NZ | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. NZ = nicht zutreffend | | | | | | |

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-121 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| NZ | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| D5130C00027 (Asian ACS Ph III) | nein | ja | nein | nein | ja, NCT01294462 | nein |
| D5132C00001 (PEGASUS) | nein | ja | nein | nein | ja, NCT01225562 | nein |
| | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. NZ = nicht zutreffend</p> | | | | | | |

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D5130C05262 (PLATO)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Studienziel: Ticagrelor + ASS ist Clopidogrel+ASS zur Prävention kardiovaskulärer Re-Ereignisse (kardiovaskulären Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) in der ACS Gesamtpopulation überlegen. |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, ereignisgesteuerte, internationale Parallelgruppenstudie der Phase III 1:1 randomisiert |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn |
| 4 | Probanden / Patienten | Patienten |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien: Hospitalisierung aufgrund von Thoraxschmerz bei Verdacht auf STE- oder NSTEMI-ACS, die innerhalb von 24 Stunden vor Randomisierung auftraten, dokumentiert durch kardiale, ischämische Symptome von ≥ 10 Minuten Dauer in Ruhe. Mindestens 18 Jahre alt, keine bestehende Schwangerschaft, schriftliche Einverständniserklärung, sowie zusätzlich –</p> <p>mindestens 2 der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ST-Segment Veränderungen im EKG, die auf eine Ischämie hindeuten, ST-Segment-Senkung oder vorübergehende Hebung ≥ 1 mm in zwei oder mehr benachbarten Ableitungen 2. Erhöhte Biomarker für Herzmuskelnekrose (Troponin I, T, CK-MB) 3. Eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> (a) ≥ 60 Jahre alt (b) MI oder koronare Bypassoperation (CABG) in der Anamnese (c) bekannte KHK mit $\geq 50\%$ Stenose in ≥ 2 Gefäßen (d) Früherer ischämischer Schlaganfall, TIA (Diagnose im Krankenhaus gestellt), bekannte |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Stenose der Karotiden ($\geq 50\%$), oder zerebrale Revaskularisierung</p> <p>(e) Diabetes mellitus (f) Periphere arterielle Verschlusskrankheit (g) Chronische Niereninsuffizienz</p> <p>Oder: Anhaltende ST-Streckenhebung ≥ 1 mm (die vorher nicht bekannt war und auch nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen war) in ≥ 2 benachbarten Ableitungen oder neu aufgetretener Linksschenkelblock plus geplante primäre PCI.</p> <p>Ausschlusskriterien Arzneimittelbedingt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontraindikation gegen Clopidogrel bzw. Ticagrelor oder ein anderer Grund, warum die Studienmedikation nicht verabreicht werden sollte (z.B. Überempfindlichkeit, mäßige oder schwere Lebererkrankung, aktive Blutungen oder Blutungen in der Vorgeschichte, größere Operation innerhalb von 30 Tagen); 2. Einnahme oraler Gerinnungshemmer, die nicht abgesetzt werden können; 3. Fibrinolytische Therapie, geplant oder während der vorherigen 24 h verabreicht; 4. Gleichzeitige systemische Therapie mit starken CYP3A Hemmern (Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, mehr als 1 l/Tag Grapefruitsaft), CYP3A Substrate mit geringer therapeutischer Breite (Cyclosporin, Chinidin), oder starke CYP3A Induktoren (Rifampin/Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin); 5. Erhöhtes Risiko für bradykarde Ereignisse (z.B. bekanntes Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkope ohne einen implantierten Schrittmacher in der Anamnese). <p>Indikationsrelevant</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das Indexereignis ist eine akute Komplikation einer PCI 2. PCI nach einem Indexereignis und vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation <p>Andere medizinischen Gründe</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>1. Notwendige Dialyse</p> <p>2. Bekannte, klinisch relevante Anämie oder Thrombozytopenie</p> <p>3. Jeder andere Umstand, der den Patienten einem Risiko aussetzen oder nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen könnte (z.B. kardiogener Schock, schwere hämodynamische Instabilität, aktive Krebserkrankung)</p> <p>Allgemein</p> <p>1. Der Teilnehmer hat innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Prüfung noch an einer anderen klinischen Prüfung mit einem Arzneimittel oder Medizinprodukt teilgenommen</p> <p>2. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>3. Jeder Umstand, der das Risiko für Nicht-Compliance oder Lost to follow-up erhöht</p> <p>4. Beteiligung an der Planung oder Durchführung der Studie</p> <p>5. Zuvor schon einmal erfolgte Aufnahme oder Randomisierung in diese Studie</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 862 Zentren in 43 Ländern weltweit. 1.160 der Patienten waren in 47 Zentren innerhalb Deutschlands randomisiert |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Ticagrelor; 180 mg AD, 2x90 mg ED oral Clopidogrel; 300-600 AD, 1x75 mg ED oral So schnell wie möglich nach Randomisation, aber noch vor PCI. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäres Wirksamkeitszielkriterium: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Kombinationsendpunkte aus vaskulärer Mortalität, MI, oder Schlaganfall</p> <p>Primäres Sicherheitszielkriterium: Zeit bis zum ersten Auftreten einer PLATO-definierten und adjudizierten schwerwiegenden Blutung</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien in der hierarchischen Testsequenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI, oder Schlaganfall bei invasiv behandelten Patienten - Kombinationsendpunkt aus Gesamtmortalität, MI, oder Schlaganfall - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI, Schlaganfall, schwerer rezidivierender Ischämie, rezidivierender Ischämie, TIA und anderer arterieller thrombotischer Ereignisse - MI allein - vaskuläre Mortalität allein - Schlaganfall - Gesamtmortalität |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn |
| 7 | Fallzahl | Kalkulierte Patientenzahl 18000 |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Bei einer angenommenen Re-Ereignisrate von 11-12% über 12 Monate unter Clopidogrel + ASS, einer relativen Risikoreduktion von 15% unter Ticagrelor + ASS und einer Drop-out Rate von 20%, bei 90% Teststärke wurden 1780 notwendige Endpunkte berechnet. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen | Nach Erreichung von 1200 Endpunkten war eine geplante Zwischenanalyse von einem |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Studienabbruch | unabhängigen DSMB durchgeführt. Die geplante Zwischenanalyse erfolgte am 22. Dezember 2008, nachdem 1207 Endpunkte stattgefunden hatten. Dies war 5 Monate nach Beendigung der Randomisation und 1 Monat bevor die allerletzte Dosierung der Studienmedikation in der Studie verabreicht wurde der Fall. Studie wurde fortgesetzt wie geplant. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels zentralen Interactive Voice Response System (IVRS) oder Interactive Web Response System (IWRS) randomisiert. |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Randomisierungs-codes wurden mittels des computerisierten AstraZeneca Global Randomisation (GRand) Systems erstellt und in das IWRS System eingespielt. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Blockrandomisierung pro Studienzentrum |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels eines zentralen Interactive Voice Response System (IVRS) oder Interactive Web Response System (IWRS) randomisiert. Die Studienmedikation wurde dem Patienten mit der zentral zugeordneten Nummer verabreicht. Ausschließlich in Notfällen, in denen die Kenntniss der Studientherapie entscheidend war für die Therapieentscheidung, konnten die Ärzte den Code erfahren indem sie eine bestimmte Apotheke angerufen haben. Dies geschah im Laufe der Studie bei insg. 32 Patienten |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nach adäquater Einweisung in die Studienprozeduren haben Studienärzte die Studieneignung der Patienten geprüft und entweder mittels IVRS oder IWRS die zentrale Randomisierung initiiert. Mittels IVRS bzw. IWRS wurde ihnen dann die Zuordnung der Studienmedikation mitgeteilt. |
| 11 | Verblindung | doppelblind, double-dummy |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Sowohl Patienten wie auch das Studienpersonal bzw. das unabhängige Adjudizierungskomitee waren bis zur finalen Schließung der Datenbasis verblindet. Zur Verblindung wurde eine double-dummy Methode angewendet. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von | Nicht relevant |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Daten des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte wurden mit Hilfe von Cox Proportional-Hazard-Modellen analysiert. Alle in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisierten Patienten wurden in den Intention-to-Treat-Analysen berücksichtigt. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Um das Problem des multiplen Testens lösen zu können, wurde für die Analyse sekundärer Endpunkte eine hierarchische Testabfolge geplant. Die zusammengesetzten sekundären Endpunkte wurden nach der Reihenfolge, in der sie in Tabelle 8 aufgeführt sind, nacheinander im Hinblick auf ihre Signifikanz getestet. Für alle signifikanten Endpunkte kann dabei formal Überlegenheit deklariert werden, bis der erste nicht-signifikante Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gefunden wird. |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Patienten welche: a) randomisiert wurden Ticagrelor + ASS = 9333 Clopidogrel + ASS = 9291 b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, Ticagrelor + ASS = 9235 Clopidogrel + ASS = 9186 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Ticagrelor + ASS = 9333 Clopidogrel + ASS = 9291 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Randomisierung Ticagrelor + ASS: Nicht behandelt = 98 (1,1%) Aufgrund von UE = 690 (7,5%) Einschlusskriterien nicht erfüllt = 22 (0,2%) Patientenwunsch = 946 (10,2%) Schwerer Protokollverstoß = 41 (0,4%) Andere Gründe = 479 (5,2%) Unbekannt = 4 (0,0%) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| | | Clopidogrel + ASS: Nicht behandelt = 105 (1,1%) Aufgrund von UE = 556 (6,1%) Einschlusskriterien nicht erfüllt = 16 (0,2%) Patientenwunsch = 859 (9,4%) Schwerer Protokollverstoß = 47 (0,5%) Andere Gründe = 518 (5,6%) Unbekannt = 1 (0,0%) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Der weltweit erste Patient wurde am 11. Oktober 2006 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient hat am 27. Februar 2009 die Studie beendet. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Figure 5 Patient disposition by study completion – full analysis set

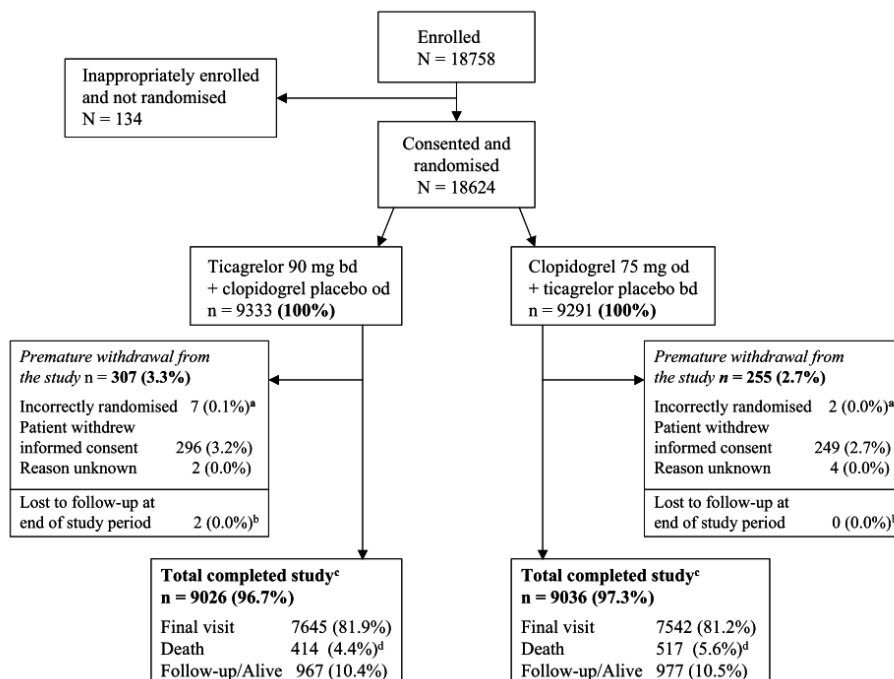


Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRITON-TIMI 38

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Studienziel – Prasugrel+ASS ist Clopidogrel+ASS in der Prävention kardiovaskulärer Re-Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) in der AKS Gesamtpopulation überlegen. |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, ereignisgesteuerte, internationale Parallelgruppenstudie der Phase III 1:1 randomisiert |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Änderung der Definition für die adjudizierten periprozeduralen nicht tödlichen Myokardinfarkte, aufgrund der Meinung des zentralen Datenkomitees, dass ein CK-MB-Wert > 5 X ONG 1 Probe ≥ 12 h nach der PCI relevant ist, wenn es die letzte verfügbare |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | Probe war. |
| 4 | Probanden / Patienten | Patienten |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien für STEMI Population</p> <p>Patienten mit geplanter PCI und</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ ischämische Symptome von > 20 Minuten Dauer in Ruhe, ≤ 14 Tage mit mindestens 1 der folgenden : ◦ ST-Segment-Erhöhung ≥ 1 mm in 2 oder mehr benachbarten EKG-Ableitungen ◦ neuer oder vermeintlich neuer Linksschenkelblock ◦ ST-Segment-Senkung ≥ 1 mm in 2 anterior präkordialen Ableitungen (V1 – V4) mit klinischer Vorgeschichte und Hinweisen auf einen wirklichen Hinterwandinfarkt. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ kardiogener Schock, ◦ refraktäre ventrikuläre Arrhythmie, ◦ Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV ◦ indirekte < 24 Std. und direkte Fibrinolytika < 48 Std. vor der Randomisierung ◦ aktive innere Blutungen oder Krankengeschichte mit Blutungsneigung ◦ hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese ◦ ischämischer Schlaganfall ≤ 3 Monate vor dem Screening ◦ intrakranielle Neoplasien ◦ arteriovenöse Fehlbildungen oder Aneurysmen; ◦ INR > 1,5; ◦ Thrombozytenzahl < 100 000 /mm³ ◦ Anämie (Hämoglobinwert < 10 g/dL) ◦ Thienopyridin (Ticlopidin oder Clopidogrel) ≤ 5 Tage vor der PCI, ◦ orale Antikoagulantien oder andere gerinnungshemmende Therapie, ◦ tägliche Behandlung mit NSAR oder COX-2 Inhibitoren ◦ Schwere Leberfunktionsstörung |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 725 Zentren in 30 Ländern weltweit |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Prasugrel: 60 mg AD, 10 mg ED bis zu 15 Monate</p> <p>Clopidogrel: 300 mg AD, 75 mg ED bis zu 15 Monate</p> <p>+ ASS (75 – 325 mg AD; 75 – 162 mg ED empfohlen)</p> <p>So schnell wie möglich nach Randomisation</p> |

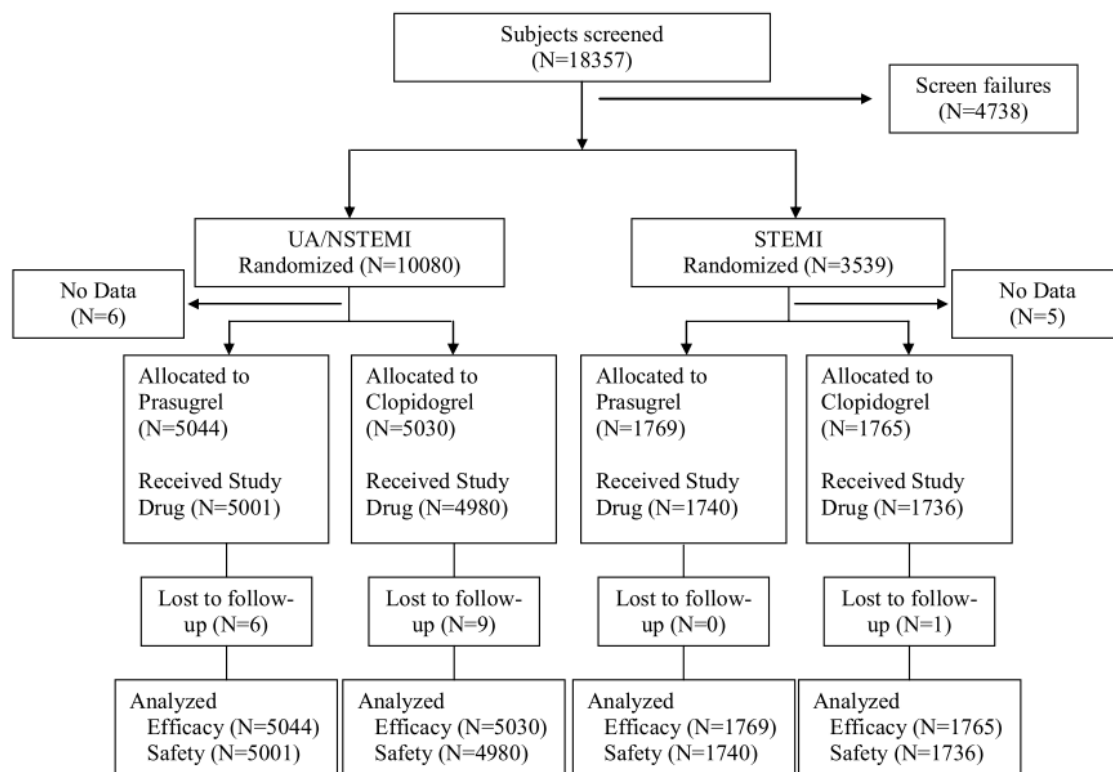
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | aber noch bis zu 1 Std. nach Verlassen des Katherraums post PCI. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäres Wirksamkeitszielkriterium der gesamt TRITON-TIMI 38 Studie: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse des Kombinationsendpunkts aus vaskulärer Mortalität, MI, oder Schlaganfall in der IA/NSTEMI Population innerhalb von 15 Monaten</p> <p>Primäres Sicherheitszielkriterium: Zeit bis zum ersten Auftreten einer nicht CABG-abhängigen schwerwiegenden Blutung nach TIMI Kriterien innerhalb von 15 Monaten (adjudiziert)</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien in der hierarchischen Testsequenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI, oder Schlaganfall in der AKS Gesamtpopulation innerhalb von 15 Monaten - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI, oder Schlaganfall in der AKS Gesamtpopulation innerhalb 30 Tage - Kombinationsendpunkt aus vaskuläre Mortalität, MI, oder Schlaganfall in der ACS Gesamtpopulation innerhalb von 90 Tagen - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI, oder dringlicher Revaskularisierung der betroffenen Arterie in der ACS Gesamtpopulation innerhalb 90 von Tagen - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI, oder dringlicher Revaskularisierung der betroffenen Arterie in der AKS Gesamtpopulation innerhalb 30 von Tagen - Kombinationsendpunkt aus Gesamtmortalität, MI, oder Schlaganfall zum Studienschluss - Kombinationsendpunkt aus vaskulärer Mortalität, MI oder kardiovaskulärer Re-Hospitalisierung zum Studienschluss - Gesicherte oder wahrscheinliche Stentthrombose zum Studienschluss |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, | Änderung der Definition für die adjudizierten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | mit Begründung | periprozeduralen nicht tödlichen Myokardinfarkte, aufgrund der Tatsache, dass das zentrale Daten Komitee meinte ein CK-MB-Wert > 5X ONG 1 Probe \geq 12 h nach der PCI relevant ist, wenn es die letzte verfügbare Probe war. |
| 7 | Fallzahl | Kalkulierte Patientenzahl 9500 IA/NSTEMI, Aufnahme der STEMI Patienten in die Studie wurde nach Erreichen von 3500 STEMI Patienten beendet. Nach der Zwischenanalyse wurden die Fallzahlen auf 10.100 IA/NSTEMI erhöht. |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Bei einer angenommenen Re-Ereignisrate von 10.5% über 12 Monaten unter Clopidogrel + ASS, einer 20% relativen Risikoreduktion unter Prasugrel + ASS im IA/NSTEMI Arm bei 90% Teststärke wurden 875 notwendige Endpunkte berechnet. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nach Erreichung von 650 Endpunkten sollte eine geplante Zwischenanalyse durchgeführt werden. Diese erfolgte 3 Verträglichkeitszwischenanalysen und eine Effektivitätszwischenanalyse nach Erreichen von 589 Endpunkten im IA/NSTEMI Arm. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | Patienten wurden im Verhältniss 1:1 |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Unbekannt |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Unbekannt |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Patienten wurden im Verhältniss 1:1 |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Unbekannt |
| 11 | Verblindung | doppelblind, double-dummy |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | doppelblind, double-dummy, weitere Details unbekannt |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von | Unbekannt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Daten des primären Endpunktes wurde mit Gehan-Wilcoxon Tests -Hazard-Modelle und Log Rank Tests analysiert. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Die Daten der sekundären Endpunkte wurden mit Hilfe des Log Rank Tests analysiert. |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>Patienten welche:</p> <p>a) randomisiert wurden in IA/NSTEMI Prasugrel + ASS = 5044 Clopidogrel + ASS = 5030</p> <p>a) randomisiert wurden in STEMI Prasugrel + ASS = 1769 Clopidogrel + ASS = 1736</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, IA/NSTEMI Prasugrel + ASS = 5001 Clopidogrel + ASS = 4980</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, STEMI Prasugrel + ASS = 1740 Clopidogrel + ASS = 1736</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden in IA/NSTEMI Prasugrel + ASS = 5044 Clopidogrel + ASS = 5030</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden in STEMI Prasugrel + ASS = 1769 Clopidogrel + ASS = 1736</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Unbekannt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studie dauerte vom November 2004 bis Juli 2007. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant, regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Source: Q3165, Q946, IVR database.

Figure 6.5. Patient disposition at end of study.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5130C05262 (PLATO)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: D5130C05262 (PLATO)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---------|
| Studienprotokoll (**Ref PLATO Studienprotokoll) | PROT |
| Publikation zur Methodik der Studie (**Ref: James J et al. Am Heart J 2009) | METHPUB |

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (PROT; METHPUB)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels computergenerierter Liste (PROT)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zuteilung der Randomisierung erfolgte mittels eines sog. „Interactive voice response systems/Interactive web response systems“, von dem auch die Randomisierungslisten generiert wurden (PROT)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte mittel Double-Dummy Methode (Kapseln und Tabletten). Patienten im Ticagrelor-Arm erhielten Ticagrelor-Tabletten + Placebo in Kapseln; Patienten im Clopidogrel-Arm erhielten Placebo in Tabletten + Clopidogrel in Kapseln.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler / Weiterbehandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Double Dummy Methode nicht zu identifizieren war (s.o.).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung; die Auswertung der Studie, die Darstellung der Endpunkte, sowie Umfang und Detailreichtum der Darstellung lassen keine Diskrepanzen zwischen dem primär geplanten Vorgehen (PROT) und den im Studienbericht und in den Publikationen dargestellten Ergebnissen erkennen.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es existieren keine Hinweise auf sonstige, endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise vor, dass systematische Verzerrungen zu den Ergebnissen der Studie beigetragen haben.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache**5. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere Blutungsereignisse (gesamt / nicht CABG-bezogen / CABG-bezogen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse / Tödliche Blutungsereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tödliche Blutungsereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwere + leichte Blutungsereignisse (gesamt / nicht CABG-bezogen / CABG-bezogen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Neoplasien, insgesamt / maligne / benigne**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dyspnoe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schrittmacherimplantation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Synkope**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Bradykardie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: AV-Block**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Harnsäure im Serum**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Messung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kreatinin im Serum**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Messung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ventrikuläre Pausen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Detaillierte Informationen zu EKG Veränderungen wurde nur bei einem Teil der PLATO Studienpopulation erhoben. Da auch diese Patienten randomisiert wurden, ist mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial nicht zu rechnen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRITON-TIMI 38 (Prasugrel+ASS vs. Clopidogrel+ASS) / für indirekten Vergleich

Studie: TRITON-TIMI 38

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|---------|
| Publikation zur Methodik der Studie (**Ref: Wiviott et al. Am Heart J 2006) | METHPUB |
| IQWIG Vorbericht zu Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom (**Ref: Wiviott et al. Am Heart J 2006) | IQWIG |

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (PROT; METHPUB)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut IQWiG Vorbericht zu Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom war die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat (IQWiG, S. 41).

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut IQWiG Vorbericht zu Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom erfolgte die Gruppenzuteilung verdeckt (IQWiG).; exakte Angaben zur Methode lagen nicht vor.

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelt-blinde Behandlung erfolgte mittel Double-Dummy Methode (METHPUB).

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler / Weiterbehandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die Double Dummy Methode nicht zu identifizieren war (s.o.).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige, endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, dass systematische Verzerrungen zu den Ergebnissen der Studie beigetragen haben.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Kompositendpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Schwere+leichte Blutungsereignisse gesamt / CABG-bezogen / Nicht CABG-bezogen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Schwere Blutungsereignisse gesamt / CABG-bezogen / nicht CABG-bezogen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**9. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**13. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.

Endpunkt: Neoplasien**17. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung erfolgte auf Grundlage der verfügbaren, publizierten Informationen der TRITON-TIMI 38 Studie.
