

**Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

Anlage IV

Therapiehinweis zu Prasugrel

Vom 17. Juni 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	6
5.	Anhang	15
B.	Bewertungsverfahren	19
1.	Bewertungsgrundlagen	19
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	64
3.	Auswertung der Stellungnahmen	65

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. Februar 2009 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Prasugrel vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 7. Juli 2009 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Prasugrel beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

- I. Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Prasugrel gemäß Anlage ergänzt.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Prasugrel im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 11. Mai 2010 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ spricht sich gegenüber dem G-BA für eine Ergänzung der Anlage IV nach § 17 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Prasugrel aus.

2.1 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Prasugrel ergeben:

Ehemalige Formulierung	Neue Formulierung
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	
<p>Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozyten-aggregation mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert</p>	<p>Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert.</p>
<p>Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hoher kardiovaskulärer Mortalität (z. B. GRACE-Risiko-Score größer 118) und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte).</p>	<p>Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko – Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen.</p>
<p>Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel behindern. Ihre Eignung zur Ulkus Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar.</p>	<p>Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist.</p>
<p>Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzu-</p>	<p>Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.</p>

sehen.	
Kosten	
Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher.	Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregations hemmung bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher.
Wirksamkeit	
Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, P < 0,001).	Nach einer medianen Behandlungsdauer von 14,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, P < 0,001).
Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.	Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregations hemmung mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.
Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS signifikant.	Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregations hemmung mit Prasugrel und ASS signifikant.
Jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr signifikant.	Bei einer vorab nicht geplanten Analyse unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes jenseits der ersten 30 Tage nur noch im Trend und war nicht mehr signifikant.
Risiken und Vorsichtsmaßnahmen	
Vor dem Hintergrund des erhöhten Schlaganfallrisikos ist Prasugrel daher	Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen Patienten

für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte kontraindiziert.	festgestellten erhöhten Schlaganfall- und Blutungsrisiko kontraindiziert.
Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen für nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Gutachter der FDA stellten in ihren Auswertungen bei Ausschluss aller nichtmelanotischen Hauttumore eine Zunahme neu diagnostizierter Malignome fest. Auch die Krebssterblichkeit war unter Prasugrel etwas höher (0,31 % vs. 0,25 %).	Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen zwar für unwahrscheinlich jedoch nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Der Hersteller wurde verpflichtet, zusätzliche Daten in laufenden Studien zu erheben.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Ablauf

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Februar 2009	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
Sitzung UA „Arzneimittel“	07. Juli 2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Sitzung des Plenums	20. August 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Mai 2010	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises
Sitzung des Plenums	17. Juni 2010	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

4. Beschluss

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
in Anlage IV:**

Therapiehinweis zu Prasugrel

Vom 17. Juni 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2010 (BAnz S. 2917), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IV nach § 17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV
Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Prasugrel (z. B. Efient[®])

Beschluss vom: 17. Juni 2010

In Kraft getreten am: 11. September 2010

BAnz. 2010, Nr. 137 vom 10.09.2010, S. 3108

⇒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

⇒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. - 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K-Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen.
- Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.

- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.
- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.

Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht. Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.

⇒ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel deutlich höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregationshemmer	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,98 €	1.087 €
Clopidogrel plus ASS	0,54 € - 2,83 €	197 € - 1.034 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,03 €	13 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 15.08.2010

⇒ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y₁₂ Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

⇒ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS. Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen während oder nach PCI erhielten.

Nach einer medianen Behandlungsdauer von 14,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, $p < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit

Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, $p = 0,03$, darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, $p = 0,01$ und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, $p = 0,002$). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Bei einer vorab nicht geplanten Analyse unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes jenseits der ersten 30 Tage nur noch im Trend und war nicht mehr signifikant. Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten ≥ 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %).

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, $p < 0,002$) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, $p = 0,15$). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, $p < 0,001$). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen Patienten beobachteten erhöhten Schlaganfall- und Blutungsrisikos kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronar Anatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann. Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen zwar für unwahrscheinlich, jedoch nicht für ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Der Hersteller wurde verpflichtet, zusätzliche Daten in laufenden Studien zu erheben.

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

19/08/2010 09:24 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>30.19/8/10</i>			
Kopie:			
Eingang: 19. Aug. 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
BEARBEITET VON			REFERAT 213
Verw.			Walter Schmitz

HAUSANSCHRIFT: Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT: 53107 Bonn

TEL: +49 (0)228 99 441-3103
FAX: +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL: walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET: www.bmg.bund.de

Bonn, 19. August 2010
213 - 44746 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.06.2010

hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

- 1. in Anlage IV:**
Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
- 2. in Anlage IV:**
Therapiehinweis zu Prasugrel
- 3. Anlage VII:**
Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 17.06.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

5.2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

[BAnz. Nr. 137 (S. 3108) vom 10. September 2010]

■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
in Anlage IV:
Therapiehinweis zu Prasugrel
Vom 17. Juni 2010**

[1715 A]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2010 (BAnz. S. 2917), wie folgt zu ändern:

I

Die Anlage IV nach § 17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Prasugrel (z. B. Efient®)

Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3.–4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K-Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen.
- Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.
- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.

- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl veränderter primärer Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.

Deswegen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht. Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronar anatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.

Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel deutlich höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregationshemmer	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,98 €	1087 €
Clopidogrel plus ASS	0,54 €–2,83 €	197 €–1034 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,03 €	13 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag Stand Lauer Taxe 15. August 2010

Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y₁₂ Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden. Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück. Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

Wirksamkeit

13 619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS. Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen während oder nach PCI erhielten.

Nach einer medianen Behandlungsdauer von 14,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, $p < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, $p = 0,03$, darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, $p = 0,01$ und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, $p = 0,002$). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3–5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Bei einer vorab nicht geplanten Analyse unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes jenseits der ersten 30 Tage nur noch im Trend und war nicht mehr signifikant. Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3–4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten ≥ 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %).

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, $p < 0,002$) bei Patienten, die mehr

als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, $p = 0,15$). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, $p < 0,001$). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen Patienten beobachteten erhöhten Schlaganfall- und Blutungsrisikos kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronar anatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann. Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen zwar für unwahrscheinlich, jedoch nicht für ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Der Hersteller wurde verpflichtet, zusätzliche Daten in laufenden Studien zu erheben.

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE

Anbieter: STN

Datum: 02.04.2009

Strategie:

```
=> e prasugrel
E3      160 --> PRASUGREL/BI
=> s e3
L1      160 PRASUGREL/BI
=> s l1 and (trial or study)
L2      60 L1 AND (TRIAL OR STUDY)
=> s l2 not healthy
L3      41 L2 NOT HEALTHY
=> s l3 and human
L4      5 L3 AND HUMAN
=> s l4 not review?
L5      3 L4 NOT REVIEW?
=> file embase medline
=> s l5
L6      124 L5
=> dup rem l6
L7      121 DUP REM L6 (3 DUPLICATES REMOVED)
=> s l7 and (english/la or german/la)
L8      109 L7 AND (ENGLISH/LA OR GERMAN/LA)
```

Datenbanken: Cochrane library

Anbieter: DIMDI

Datum: 02.04.2009

Strategie:

suche nach: **Prasugrel**

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	Patienten mit akutem Koronarsyndrom	Andere Erkrankungen als Akutes Koronarsyndrom bzw. nicht zugelassene Indikationen Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien; systematische Reviews bzw. Metaanalysen unter Einschluss von randomisierten, klinischen Studien	Nicht randomisierte Studie Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Intervention: Prasugrel 60mg LD plus ASS Vergleich: Clopidogrel plus ASS in zugelassenen Dosierungen; ASS Monotherapie	Prasugrel in nicht zugelassenen Dosierungen oder als Monotherapie Clopidogrel in nicht zugelassenen Dosierungen
Endpunkte:		
	Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität Hospitalisierungen Blutungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie die ADP-stimulierte Thrombozytenaggregation oder Konzentrationen der untersuchten Wirkstoffe bzw. Metaboliten
Sprache		
	Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Eine randomisierte, kontrollierte, klinische Studien zu Prasugrel wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens ausgewertet. Dabei wurde auch auf Sekundärpublikationen zu dieser Studie zurückgegriffen und Publikationen der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden berücksichtigt.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. Leitlinien. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Therapiehinweis abgebildet.

2. **Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Prasugrel umgesetzt:

⇒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

⇒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte.[3] Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.[3]

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. – 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu. [5]

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw.

Coxiben oder Vitamin-K Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten.[13] In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hoher kardiovaskulärer Mortalität (z. B. GRACE-Risiko-Score¹ [2] größer 118) und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer kann die Resorption von Prasugrel behindern. Ihre Eignung zur Ulkus-Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.
- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.[3]
- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.[3]

¹ Der GRACE-Risiko-Score gibt die Wahrscheinlichkeit für die kardiovaskuläre Mortalität bei einem akuten Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus an. Risikokalkulator unter www.outcomes-umassmed.org/grace/

Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht.[3] Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.[3]

⇒ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregation	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,99 €	1.090 €
Clopidogrel plus ASS	1,85 € - 2,72 €	674 € - 994 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,04 €	16 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.5.2009

⇒ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y₁₂ Adenosin-diphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

⇒ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS.[14] Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei

Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen [9,11,12] während oder nach PCI erhielten. [5,10]

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, $P < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, $p = 0,03$), darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, $p = 0,01$ und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, $p = 0,002$). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten

Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr signifikant. [4] Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten \geq 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %). [5]

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, $p < 0,002$) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, $p = 0,15$). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse

Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, $p < 0.001$). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Vor dem Hintergrund des erhöhten Schlaganfallrisikos ist Prasugrel daher für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronar Anatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann.[3] Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen für nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Gutachter der FDA stellten in ihren Auswertungen bei Ausschluss aller nichtmelanotischen Hauttumore eine Zunahme neu diagnostizierter Malignome fest.[5] Auch die Krebssterblichkeit war unter Prasugrel etwas höher (0,31 % vs. 0,25 %).

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Literatur zur Erstellung eines Therapiehinweises

1. Antmann EM 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; 51:2028–33
2. Eagle KA et al. for the GRACE Investigators, A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry, *JAMA* 2004; 291: 2727–2733
3. European Medicines Agency, Assessment Report for Eflient, Doc.Ref.: EMEA/117561/2009, published 11.3.2009, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Eflient/H-984-en6.pdf> [3.6.2009]
4. Eli Lilly and Company, Cardiovascular and Renal Drugs, Advisory Committee Briefing Document, Eflient (Prasugrel) - Acute coronary syndromes managed by percutaneous coronary intervention, Meeting Date: 03 February 2009, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm129219.pdf> [3.6.2009]
5. Food and Drug Administration (FDA), Division of Cardiovascular and Renal Products, Revised Secondary CDTL Review, NDA: 22-307 EFFIENT (prasugrel hydrochloride) Tablets, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf> [4.2.2009]
6. Montalescot G 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: 723–731
7. Morrow DA et al., Effect of 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; 119:2758-2764
8. Murphy SA et al., Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial, *Eur Heart J.* 2008; 29: 2473–2479

9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Acute Coronary Syndromes, Guideline No. 93, February 2007, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html> [4.6.2009]
10. Serebruany V, Prasugrel for ACS, February 3, 2008, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM136917.pdf> [3.6.2009]
11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Eur Heart J.* 2007; 28:1598-1660
12. Van de Werf F et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J.* 2008; 29:2909-2945
13. Wiviott SD et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators, Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), *Am Heart J.* 2006; 152:627-635
14. Wiviott SD et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med.* 2007; 357:2001-2015.
15. Wiviott SD 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: 1353–1363
16. Wiviott SD 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: 3366-3373
17. Wiviott SD et al., Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, *Circulation* 2008; 118:1626-1636

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 137 (S. 3266) vom 15.09.2009).

[1205 A]

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)**

Vom 20. August 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 21a „Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ ergänzt werden.
2. Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie soll um einen Therapiehinweis zu Prasugrel ergänzt werden.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 10. September 2009 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

13. Oktober 2009

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage III:
nutzenbewertung@g-ba.de

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage IV:
therapiehinweise@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Regina Skavron
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938827

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
regina.skavron@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
rs

Datum:
10.09.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)
hier: Therapiehinweis gemäß Abschnitt H, § 17 AM-RL zu „Prasugrel“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu einem Therapiehinweis gemäß Abschnitt H, § 17, Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Prasugrel“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

13. Oktober 2009

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



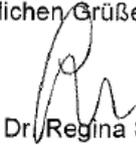
**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form
(per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in
der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese wird jeweils
mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel
der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. 
Dr. Regina Skavron
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IV – Therapiehinweis zu Prasugrel

Vom 20. August 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Prasugrel (z. B. Efient®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. [], Nr. [] vom [], S. []

⇒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

⇒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. – 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hoher kardiovaskulärer Mortalität (z. B. GRACE-Risiko-Score¹ größer 118) und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer kann die Resorption von Prasugrel behindern. Ihre Eignung zur Ulkus-Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.
- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.
- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.

¹ Der GRACE-Risiko-Score gibt die Wahrscheinlichkeit für die kardiovaskuläre Mortalität bei einem akuten Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus an. Risikokalkulator unter www.outcomes-umassmed.org/grace/

Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht. Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.

⇒ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregation	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,99 €	1.090 €
Clopidogrel plus ASS	1,85 € - 2,72 €	674 € - 994 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,04 €	16 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.5.2009

⇒ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y₁₂ Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

4

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Einzschritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

⇒ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS. Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen während oder nach PCI erhielten.

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener

5

auf (9,4 % vs. 11,5 %, $P < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, $p = 0,03$, darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, $p = 0,01$ und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, $p = 0,002$). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr signifikant. Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten ≥ 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 %

vs.17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %).

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs.1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, $p < 0,002$) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, $p = 0,15$). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, $p < 0,001$). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Vor dem Hintergrund des erhöhten Schlaganfallrisikos ist Prasugrel daher für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler

Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronaranatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann. Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen für nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Gutachter der FDA stellten in ihren Auswertungen bei Ausschluss aller nichtmelanotischen Hauttumore eine Zunahme neu diagnostizierter Malignome fest. Auch die Krebssterblichkeit war unter Prasugrel etwas höher (0,31 % vs. 0,25 %).

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

8

Tragende Gründe
zum **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**
über die **Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**
zur **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

Anlage IV – Therapiehinweis zu Prasugrel

Vom 20. August 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Bewertungsverfahren	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. Februar 2009 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Prasugrel vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 7. Juli 2009 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Prasugrel beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

- I. Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Prasugrel gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
5. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Februar 2009	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
10. Sitzung UA „Arzneimittel“	07. Juli 2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
14. Sitzung des Plenums	20. August 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerFO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. **Bewertungsverfahren**

4.1 **Bewertungsgrundlage**

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE

Anbieter: STN

Datum: 02.04.2009

Strategie:

```
=> e prasugrel
E3      160 --> PRASUGREL/BI
=> s e3
L1      160 PRASUGREL/BI
=> s l1 and (trial or study)
L2      60 L1 AND (TRIAL OR STUDY)
=> s l2 not healthy
L3      41 L2 NOT HEALTHY
=> s l3 and human
L4      5 L3 AND HUMAN
=> s l4 not review?
L5      3 L4 NOT REVIEW?
=> file embase medline
=> s l5
L6      124 L5
=> dup rem l6
L7      121 DUP REM L6 (3 DUPLICATES REMOVED)
=> s l7 and (english/la or german/la)
L8      109 L7 AND (ENGLISH/LA OR GERMAN/LA)
```

Datenbanken: Cochrane library

Anbieter: DIMDI

Datum: 02.04.2009

Strategie:

suche nach: **Prasugrel**

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	Patienten mit akutem Koronarsyndrom	Andere Erkrankungen als Akutes Koronarsyndrom bzw. nicht zugelassene Indikationen Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien; systematische Reviews bzw. Metaanalysen unter Einschluss von randomisierten, klinischen Studien	Nicht randomisierte Studie Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Intervention: Prasugrel 60mg LD plus ASS Vergleich: Clopidogrel plus ASS in zugelassenen Dosierungen; ASS Monotherapie	Prasugrel in nicht zugelassenen Dosierungen oder als Monotherapie Clopidogrel in nicht zugelassenen Dosierungen
Endpunkte:		
	Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität Hospitalisierungen Blutungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung gesundheitsbezogene Lebens-	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie die ADP-stimulierte Thrombozytenaggregation oder Konzentrationen der untersuchten Wirkstoffe bzw. Metaboliten

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	qualität	
Sprache		
	Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Eine randomisierte, kontrollierte, klinische Studien zu Prasugrel wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens ausgewertet. Dabei wurde auch auf Sekundärpublikationen zu dieser Studie zurückgegriffen und Publikationen der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden berücksichtigt.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. Leitlinien. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Therapiehinweis abgebildet.

4.2 **Bewertungsentscheidung**

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Prasugrel umgesetzt:

⇒ **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

⇒ **Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte.[3] Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.[3]

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. – 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu. [5]

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten.[13] In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hoher kardiovaskulärer Mortalität (z. B. GRACE-Risiko-Score¹ [2] größer 118) und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer kann die Resorption von Prasugrel behindern. Ihre Eignung zur Ulkus-Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.
- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.[3]
- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer

¹ Der GRACE-Risiko-Score gibt die Wahrscheinlichkeit für die kardiovaskuläre Mortalität bei einem akuten Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus an. Risikokalkulator unter www.outcomes-umassmed.org/grace/

Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.[3]

Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht.[3] Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.[3]

⇒ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 Kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregation	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,99 €	1.090 €
Clopidogrel plus ASS	1,85 € - 2,72 €	674 € - 994 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,04 €	16 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.5.2009

⇒ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y₁₂ Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

⇒ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS.[14] Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI).

Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen [9,11,12] während oder nach PCI erhielten. [5,10]

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %, $P < 0,001$). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregation mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregation mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %, $p = 0,03$), darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %, $p = 0,01$ und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %, $p = 0,002$). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr signifikant. [4] Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten ≥ 75 Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %).[5]

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %, $p < 0,002$) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %, $p = 0,15$). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt

sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %, $p < 0.001$). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Vor dem Hintergrund des erhöhten Schlaganfallrisikos ist Prasugrel daher für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronar Anatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann.[3] Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen für nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Gutachter der FDA stellten in ihren Auswertungen bei Ausschluss aller nichtmelanotischen Hauttumore eine Zunahme neu diagnostizierter Malignome fest.[5] Auch die Krebssterblichkeit war unter Prasugrel etwas höher (0,31 % vs. 0,25 %).

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Antmann EM 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; 51:2028–33
2. Eagle KA et al. for the GRACE Investigators, A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry, *JAMA* 2004; 291: 2727–2733
3. European Medicines Agency, Assessment Report for Efient, Doc.Ref.: EMEA/117561/2009, published 11.3.2009, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/H-984-en6.pdf> [3.6.2009]
4. Eli Lilly and Company, Cardiovascular and Renal Drugs, Advisory Committee Briefing Document, Effient (Prasugrel) - Acute coronary syndromes managed by percutaneous coronary intervention, Meeting Date: 03 February 2009, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm129219.pdf> [3.6.2009]
5. Food and Drug Administration (FDA), Division of Cardiovascular and Renal Products, Revised Secondary CDTL Review, NDA: 22-307 EFFIENT (prasugrel hydrochloride) Tablets, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf> [4.2.2009]
6. Montalescot G 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: 723–731
7. Morrow DA et al., Effect of 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; 119:2758-2764
8. Murphy SA et al., Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial, *Eur Heart J.* 2008; 29: 2473–2479

9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Acute Coronary Syndromes, Guideline No. 93, February 2007, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html> [4.6.2009]
10. Serebruany V, Prasugrel for ACS, February 3, 2008, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM136917.pdf> [3.6.2009]
11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Eur Heart J.* 2007; 28:1598-1660
12. Van de Werf F et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J.* 2008; 29:2909-2945
13. Wiviott SD et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators, Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), *Am Heart J.* 2006; 152:627-635
14. Wiviott SD et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med.* 2007; 357:2001-2015.
15. Wiviott SD 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: 1353–1363
16. Wiviott SD 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: 3366-3373
17. Wiviott SD et al., Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, *Circulation* 2008; 118:1626-1636

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH	12.10.2009
Lilly Deutschland GmbH	12.10.2009

3. Auswertung der Stellungnahmen

Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen zur Änderung der AMR: Ergänzung der Anlage IV um den Therapiehinweis zu Prasugrel

Stellungnahmen der Firmen:

- **Lilly Deutschland GmbH**
- **Daichi Sankyo Deutschland GmbH**

Die Stellungnahmen beider Firmen sind inhaltlich gleichlautend und werden daher gemeinsam bearbeitet. Es werden dreizehn Einwände vorgebracht, welche sich hauptsächlich auf den Abschnitt "Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise" beziehen.

Einwand 1: Kein erhöhtes Blutungsrisiko unter Efient® im zugelassenen Indikationsbereich gegenüber Clopidogrel

Efient® weist in seiner zugelassenen Indikation kein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber Clopidogrel auf. Somit sind alle auf dieser Argumentation basierenden Empfehlungen zur Einschränkung des Einsatzes von Prasugrel hinfällig und der Therapiehinweis diesbezüglich zu ändern.

Da die zugelassene Population nicht mit der in TRITON untersuchten Gesamtpopulation übereinstimmt, weisen auch der Wirkstoff Prasugrel auf der einen Seite und das Arzneimittel Efient® auf der anderen Seite ein unterschiedliches Nutzen-Risiko-Verhältnis auf:

Bei ACS-PCI-Patienten ohne Schlaganfall/TIA in der Anamnese ist eine erhöhte Blutungsneigung unter Efient® vs. Clopidogrel nicht nachgewiesen (p=0,08 für 450 Tage; p=0,19 für 360 Tage; Abb. 2A; Tab. 1).

Die bereits in der TRITON-Originalpublikation definierte „Zielpopulation“ (Patienten < 75 Jahre, ≥ 60 kg und ohne vorangegangenen Schlaganfall/TIA in der Anamnese) zeigt erst recht keine erhöhte Blutungsneigung vs. Clopidogrel (p=0,17 für 450 Tage; p=0,40 für 360 Tage Abb. 2B; Tab. 1).

Tab. 1: Bypass-unabhängige TIMI Major-Blutungen unter Prasugrel vs. Clopidogrel in der TRITON Studie

Dunkelgrau: Gesamte TRITON Studienpopulation, hellgrau: zugelassener Indikationsbereich von Efient® (ACS-PCI-Patienten ohne vorangegangenen Schlaganfall/TIA), weiß: Zielpopulation, empfohlener Indikationsbereich von Efient® 10 mg (450 Tage: mod. nach (1); 360 Tage: data on file).

	entspricht % der Studien- population	360 Tage (zugelassene Be- handlungsdauer von Efient®)			450 Tage (TRITON Studiendauer)		
		Prasugrel	Clopidogrel	p-Wert	Prasugrel	Clopidogrel	p-Wert
Gesamtpopulation TRITON Studie	100 %	2,2 %	1,8 %	0,10 (nicht signifikant)	2,4 %	1,8 %	0,03 (signifikant)
zugelassener In- dikationsbereich (kein vorangegangener Schlaganfall/TIA)	96,2 %	2,1 %	1,8 %	0,19 (nicht signifikant)	2,3 %	1,8 %	0,08 (nicht signifikant)
Zielpopulation (< 75 Jahre und ≥ 60 kg und kein vorangegangener Schlaganfall/TIA)	79,4 %	1,7 %	1,5 %	0,40 (nicht signifikant)	2,0 %	1,5 %	0,17 (nicht signifikant)

Im Entwurf des Therapiehinweises werden ausschließlich Daten für die gesamte TRITON Studienpopulation besprochen. Dies stellt eine Nichtbeachtung der EMEA-Zulassung und der darin festgelegten Kontraindikation „vorangegangener Schlaganfall/TIA in der Anamnese“ dar und suggeriert somit einen nicht angezeigten und von Daiichi Sankyo [bzw. Lilly] nicht gebilligten off-label-use.

Zitat 1:

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM
Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med 2007; 357:2001-15.

Es handelt sich um die TRITON-38-Studie.

Zitat 2:

Lilly Deutschland / Daiichi Sankyo
Fachinformation Efient®, März 2009

Fachinformation

Stellungnahme:

Die TRITON-Studie ist die einzige Phase-III-Studie, welche zur Zulassung vorlag. Sie nicht als Ganzes darzustellen, sondern ausschließlich Subgruppen der gesamten Studienpopulation zu betrachten, ist nicht sachgerecht.

Die Definition der sogenannten Zielpopulation ist das Ergebnis explorativer Subgruppenanalysen, die im Nachhinein erfolgten, um zu untersuchen, ob Nutzen bzw. Risiken in der Studienpopulation unterschiedlich oder gleichmäßig verteilt sind. Wiviott 2007 definiert diese sogenannte Zielpopulation erstmalig in der Originalpublikation der TRITON-Studie.

In der TRITON-Studie findet sich bei getrennter Auswertung der sogenannten Zielpopulation und der Nicht-Zielpopulation in keiner der beiden Gruppen ein signifikantes Blutungsrisiko. Die Schlussfolgerung, dass in der Gesamtpopulation ebenfalls kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wäre aber falsch. Es lässt sich auch nicht ableiten, dass das Blutungsrisiko in der Nicht-Zielpopulation mit einer HR von 1,42 stärker ausgeprägt ist als in der Zielpopulation mit einer HR von 1,24. Entscheidend ist, dass der Interaktionstest für das HR des Blutungsrisikos für die Zielpopulation nicht signifikant ist (s. Tabelle aus Wiviott 2007). Dies bedeutet, dass es statistisch keinen Beleg dafür gibt, dass sich das Blutungsrisiko in der sogenannten Zielpopulation von dem der Gesamtpopulation unterscheidet.

		Prasugrel Ereignisse	Clopidogrel Ereignisse	HR	95% KI	p	Interaktions- test
"Zielpopulation": < 75J., ? 60 kg, keine TIA und kein Schlaganfall in der Vorgeschichte	Majorbltg.	91/5390	2,0% 73/5337	1,5%	1,24 (0,91 - 1,69)	0,17	0,64
	Prim. End.	433/5421	8,3% 569/5383	11,0%	0,74 (0,66–0,84)	<0,001	0,008
"Nicht-Zielpopulation": >75J., ? 60 kg, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte	Majorbltg.	52/1305	4,3% 38/1328	3,3%	1,42 (0,93 - 2,15)	0,1	
	Prim. End.	198/1320	16,1% 199/1347	16,0%	1,02 (0,84–1,24)	0,83	

Daten aus Wiviott 2007, Zitat 1

Anders verhält es sich mit dem primären Endpunkt. Für diesen ist der Interaktionstest für die sogenannte Zielpopulation signifikant, sodass belegt ist, dass die Risikoreduktion des Primären Endpunktes in der „Zielpopulation“ stärker ausgeprägt ist.

Zusammenfassend können die vom Stellungnehmer genannten Subgruppenanalysen ein erhöhtes Blutungsrisiko in der sogenannten Zielpopulation nicht ausschließen.

Beschluss:

Keine Änderungen der Aussagen im Therapiehinweis im Hinblick auf das Blutungsrisiko.

Einwand 2: Beschränkung auf Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (z.B. „GRACE Risiko-Score größer 118“)

[...] diese Einschränkung [ist] nicht anhand wissenschaftlicher Daten begründbar, das kardiovaskuläre Risiko hatte in der TRITON Studie keinen Einfluss auf die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel.

Der GRACE Risiko-Score ist an Gesamtgruppen von ACS-Patienten entwickelt worden und korreliert auch für Einzelpatienten, jedoch lässt sich im Einzelfall die Prognose nicht immer mit dem GRACE vorhersagen. [...]

Die im vorliegenden Entwurf vorgeschlagene Beschränkung auf einen GRACE Risiko-Score > 118 würde einem signifikanten Teil der Patientenpopulation, die in der TRITON Studie untersucht wurde und die in ihrer Gesamtheit von der überlegenen Wirksamkeit von Prasugrel profitiert hatte, nunmehr diese Behandlung vorenthalten. [...]

Die Patienten der TRITON Studie wurden nicht nach GRACE klassifiziert, so dass sich eine Empfehlung zur Einschränkung nicht anhand von existierenden Daten validieren lässt. Allerdings sind die Ergebnisse von TRITON anhand des TIMI Risiko-Scores untersucht worden. [...] Anhand dieser Analyse lässt sich kein

Einfluss des TIMI Risiko-Scores auf die Ergebnisse ablesen. Ähnliche Ergebnisse erhält man auch bei einer Analyse mithilfe des TIMI risk index.

Stellungnahme:

Obwohl in der europäischen Leitlinie zur Behandlung des AKS ohne ST-Hebung von 2007 ausdrücklich bevorzugt die Anwendung des GRACE-Score empfohlen wird, ist dem Stellungnehmer zuzustimmen, dass seine Anwendung aus mehreren Gründen problematisch ist.

Auch Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Wiviott 2007 – wie sie der Stellungnehmer für die Auswahl besonders gefährdeter Patientengruppen über 75 Jahre vorschlägt - lassen sich für eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung nicht nutzen. Wiviott 2007 haben zwar in bestimmten Subgruppen mögliche Hinweise für größere Effektstärken von Prasugrel bei geringerem Schadenspotenzial gefunden z.B. für Diabetiker. Allerdings waren die Interaktionstests für keine der Subgruppenanalysen signifikant (s. Wiviott 2007, Legende zu Figure 2).

Die Beurteilung des Kriteriums erhöhte kardiovaskuläre Mortalität kann daher nicht allgemeingültig anhand eines speziellen Scores operationalisiert werden und muss der Einzelfallbeurteilung des Arztes überlassen bleiben.

Studien der letzten 2 Jahre haben gezeigt, dass die Variabilität der Wirksamkeit von Clopidogrel durch die Funktion von CYP2C19 beeinflusst wird.² Der Stellungnehmer verweist selbst darauf, dass die genetische Variabilität des CYP2C19 codierenden Gens Einfluss auf das Studienergebnis im Clopidogrel-Arm der TRITON-Studie hatte jedoch nicht im Prasugrel-Arm³. Die amerikanische Zulassungsbehörde hat dementsprechend aktuell eine Drug Safety Communication publiziert, in der auf eine schlechtere Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit verminderter CYP2C19-Funktion hingewiesen

² Fachinformation, Abschnitt Pharmakogenetik:... Der Zusammenhang zwischen dem CYP2C19-Genotyp und dem Ergebnis der Clopidogrel- Behandlung wurde in zwei post-hoc Analysen von klinischen Studien (Teilstudien von CLARITY [n = 465] und TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) und 5 Kohortenstudien (insgesamt n = 6.489) untersucht. Bei CLARITY und in einer der Kohortenstudien (n = 765; Trenk) unterschied sich die kardiovaskuläre Ereignisrate hinsichtlich des Genotyps nicht signifikant. In TRITON-TIMI 38 und in 3 der Kohortenstudien (n=3.516; Collet, Sibbin, Giusti) zeigten Patienten mit einem eingeschränkten Metabolisierungsstatus (mittelstark und schwach zusammengefasst) eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) oder Stentthrombosen im Vergleich zu den starken Metabolisierern. In der fünften Kohortenstudie (n = 2. 208; Simon) wurde die Zunahme dieser Ereignisse nur bei den schwachen Metabolisierern gefunden.

³ siehe Einwand 6, MEGA Studie

wird.⁴ Insbesondere homozygote Träger der CYP2C19*2 und *3 Allele können Clopidogrel nicht ausreichend in den aktiven Metaboliten verstoffwechseln (poor metabolizer). Die FDA gibt an, dass ca. 2 %-14 % der Bevölkerung betroffen sein könnten und empfehlen bei Risikopatienten gegebenenfalls den genetischen Status zu testen. Wenn ein validierter Test in Deutschland allgemein verfügbar ist, könnte er zusätzliche Hilfestellung bei der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung geben.

Beschluss:

Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (z.B. ~~GRACE Risiko Score größer 118~~) und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z.B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, ~~keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren~~, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen.

Einwand 3: Wirksamkeit von Prasugrel im zeitlichen Verlauf

Die TRITON Studie war auf den Nachweis von Wirksamkeitsunterschieden nach drei Tagen (Akutphase) und zu Studienende (Langzeittherapie) ausgelegt. Weitere Tag-30-Analysen waren nicht präspezifiziert und wurden deshalb bei der Power-Kalkulation nicht berücksichtigt. Daher müssen statistische Aussagen bzgl. der Tag-30-Analysen sehr vorsichtig interpretiert werden und es sollten immer auch die numerischen Werte sowie Trends in Betracht gezogen werden.

Es wird kritisiert, dass es in der STEMI-Subgruppe 3 - 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion kommt. Dies ist unseres Erachtens aber auch gar nicht notwendig. Es muss darauf hingewiesen werden, dass es keinerlei medizinisch-wissenschaftliche Daten gibt, die belegen oder auch nur die Annahme stützen, dass nach einer Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel 30 Tage nach PCI (oder zu einem anderen Zeitpunkt) die bis dahin beobachtete

⁴www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm [18.3.2010]

Wirksamkeit (Plättchenhemmung) anhält und das niedrigere Level an ischämischen Ereignissen beibehalten werden kann. Im Gegenteil, Daten aus der ACAPULCO-Studie von NSTEMI-ACS-Patienten (NSTEMI/UA) mit optionaler PCI zeigen einen erneuten Anstieg der Thrombozytenaggregation nach Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel (4).

Zitat 3:

Montalescot G; Wiviott SD; Braunwald E; Murphy SA; Gibson CM; McCabe CH; Antman EM
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: 723-31

Subgruppenanalyse der STEMI-Patienten aus TRITON-38, die die Aussagen des Therapiehinweises nicht widerlegt. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Fallzahlkalkulation in TRITON nicht darauf angelegt war statistisch valide Aussagen nur für diese Subgruppe treffen zu können. Die Tag-30 Analyse ergibt signifikante unterschiedliche Raten des primären Endpunktes (6,5 % versus 9,5 %, absolute Differenz 3 % entsprechend 51 Ereignissen). Nach 15 Monaten hat sich die absolute Differenz verringert auf 2,4 % entsprechend 42 Ereignissen (10 % versus 12,4 %), wobei der Unterschied weiter signifikant bleibt. Diese Zahlen bedeuten jedoch, dass nach Tag 30 im Prasugrel-Arm mehr Ereignisse (n=59) als im Clopidogrel-Arm (n=50) auftraten.

Zitat 4:

Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Collet JP, Henry P, Lim P, Marshall D, Drouet L, Prasugrel 10 mg provides greater platelet inhibition than clopidogrel 900/150 in UA/NSTEMI ACS – The ACAPULCO study,
<http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=24&id=4408>

ACAPULCO – Studie: Vergleicht den Effekt von Prasugrel und Clopidogrel in höheren, nicht zugelassenen Dosierungen auf die Thrombozytenfunktion. 56 NSTEMI-Patienten wurden nach einer Aufsättigungsdosis von 900 mg Clopidogrel (zugelassene Dosis 300 mg) randomisiert doppelblind entweder mit 10 mg Prasugrel plus ASS oder 150 mg Clopidogrel (zugelassene Dosis 75 mg) plus ASS über 28 Tage behandelt. Nach Tag 14 erfolgte ein Cross-Over der Patienten. Primärer und sekundäre Endpunkte waren verschiedene Thrombozytenfunktionstests. Die Studie zeigt eine signifikant stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation unter 10 mg Prasugrel auch im Vergleich zu einer höheren als der zugelassenen Clopidogrel Dosis sowohl vor als auch nach dem Cross-Over.

Zur klinischen Wirksamkeit einer Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel bei STEMI-Patienten 30 Tage nach ACS im Vergleich zur fortgesetzten Prasugrel-Gabe ergeben sich keine Erkenntnisse.

Stellungnahme:

Die Aussage im Therapiehinweis lautet:

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr signifikant.

Nach Wiviott 2006 umfasste die Studienhypothese unter anderem eine Reduktion des primären Endpunktes nach 30 und 90 Tagen und war somit vorab geplant.⁵

Insgesamt wurden im Verlauf der Studie unter Prasugrel gegenüber Clopidogrel 138 primäre Endpunkte verhindert (643 Prasugrel, 781 Clopidogrel).

In den ersten 30 Tagen traten 389 Ereignisse unter Prasugrel und 502 Ereignisse unter Clopidogrel ein. Dies entspricht 113 verhinderten Ereignissen und 81 % der im gesamten Studienverlauf verhinderten Ereignisse (113/138).

Nach Tag 30 bis zum Studienende betrug die Differenz der primären Endpunkte 40 (274 Prasugrel, 314 Clopidogrel), wobei in diesem Zeitraum auch Zweitereignisse als Erstereignisse gezählt wurden. Die Differenz war nicht signifikant (Tabelle 6.3, Lilly).

Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven divergieren nach Tag 30 weiterhin, sodass im Trend weiterhin ein Effekt sichtbar wird (Tabelle 6.8, Lilly). Eine solche Landmark Analyse nach Tag 30 wird bei Wiviott 2006 nicht erwähnt und war nur nach Tag 3 vorab geplant, sodass die Bedenken des Stellungnehmers teilweise nachvollzogen werden können.

⁵ Additional efficacy hypotheses include that prasugrel reduces the occurrence of (1) the primary composite at 30 or 90 days and (2) CV death, nonfatal MI, or urgent target vessel revascularization at 30 or 90 days. (Wiviott 2006, Seite 628)

Table 6.3. TRITON-TIMI 38 Primary Efficacy Endpoint through 30 days and after 30 days

	Prasugrel n (%) ^a [%] ^b	Clopidogrel n (%) ^a [%] ^b	HR (95% CI)	p-value
Patients randomized	N=6813	N=6795		
CV Death, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke through 30 days	389 (5.71) [5.73] ^c	502 (7.39) [7.42] ^c	0.77 (0.67, 0.88)	0.00008
Patients in study at day 30	N=6623	N=6585		
CV Death, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke after 30 days	274 (4.14) [4.54] ^d	314 (4.77) [5.27] ^d	0.87 (0.74, 1.02)	0.089

^a Observed rate; ^b KM estimate; ^c at 30 days; ^d from 30 days to 450 days

Source: Q8318, Q401, Q197, Q8150b

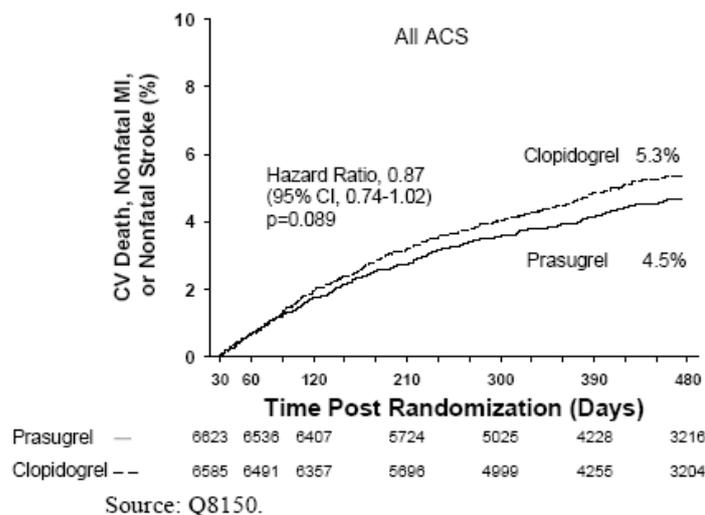


Figure 6.8. Kaplan-Meier estimates of the incidence of the primary composite endpoint more than 30 days after randomization.

Abbildung aus 'Advisory Committee Briefing Document' vom 7.1.2009, Lilly

Bei getrennter Auswertung der STEMI- und NSTEMI-Patienten zeigt sich, dass für den im Zeitverlauf abnehmende Effekt insbesondere die STEMI-Patienten verantwortlich sind. Eine Grafik im 'secondary review' der FDA illustriert dies. Die kumulative Differenz der Ereignisraten verändert sich bei den STEMI-Patienten ab Tag 18 nicht mehr bzw. verringert sich sogar im Trend.

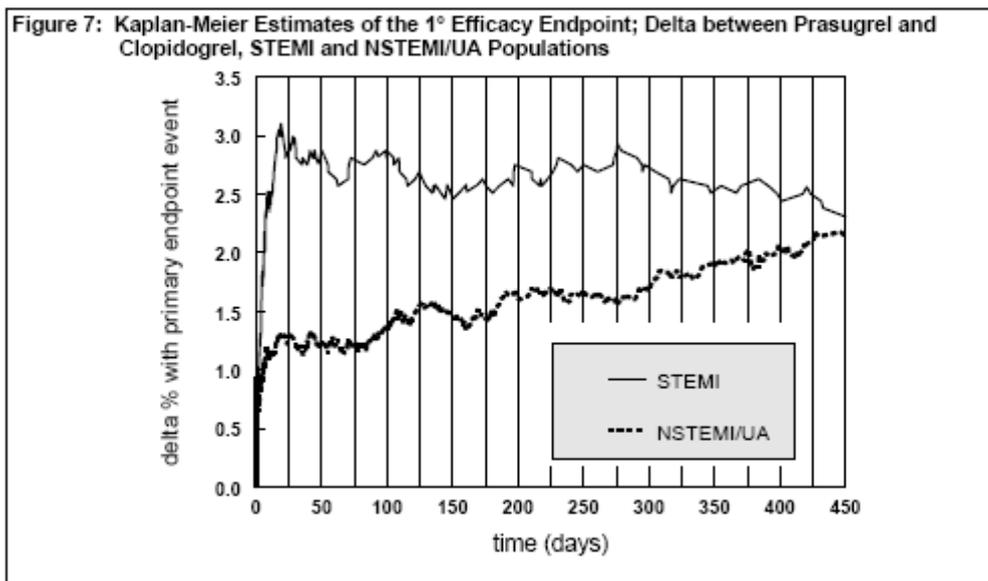


Abbildung aus: Secondary review der FDA, Seite 30

Betrachtet man die absolute Anzahl an Ereignissen des primären Endpunktes für die STEMI-Patienten zeigt sich, dass nach Tag 30 im Prasugrel-Arm mehr Ereignisse statt finden als im Clopidogrel-Arm.

Anzahl Primärer Endpunkte in verschiedenen Zeiträumen

		Prasugrel	Clopidogrel		Anteil an allen
		Ereignisse Prim. End.		Differenz	verhinderten Ereignissen
NSTEMI und STEMI	<i>n</i>	6813	6795		
Bis Tag 30		389	502	113	81,9%
Tag 30 - Studienende		254	279	25	
Studienende		643	781	138	
Landmarkanalyse* nach Tag 30		274	314	40	
nur STEMI	<i>n</i>	1765	1769		
Bis Tag 30		115	166	51	
Tag 30 - Studienende		59	50	-9	
Studienende		174	216	42	
Landmarkanalyse nach Tag 30		keine Angaben			

Daten aus Tabelle 6.3, Lilly, Advisory Committee Briefing Document und Montalescot 2009
 *Landmark Analyse (Ereignisse aus dem Zeitraum zuvor werden nicht berücksichtigt)

Unklar ist, wie eine Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel oder auch umgekehrt sich klinisch nach Tag 30 auswirken würde. Die ACAPULCO-Studie beantwortet diese Frage nicht. Sie zeigt lediglich, dass auch durch höhere Clopidogrel-Dosierungen nicht das gleiche Ausmaß einer Thrombozytenaggregation erreicht werden kann wie durch 10 mg Prasugrel. Erkenntnisse zur Nutzen-Schadens Bilanz einer Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel bei

STEMI Patienten nach 30 Tagen können aus ihr nicht abgeleitet werden und liegen auch aus anderen Studien nicht vor (s. auch IQWiG-Bericht zur Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und ASS beim akuten Koronarsyndrom). Eine Umstellung kann von Clopidogrel auf Prasugrel oder auch umgekehrt kann daher nicht empfohlen werden. STEMI Patienten mit hohem Blutungsrisiko sollten nach Tag 30 weder Clopidogrel noch Prasugrel erhalten.

Vor dem Hintergrund der Daten zum Zeitverlauf der Ereignisse des primären Endpunktes und des fortgesetzten Blutungsrisikos bei STEMI-Patienten unter Prasugrel sowie der ebenfalls nicht vorhandenen Evidenz für die Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und ASS bei dieser Patientengruppe sollte eine Klarstellung im Therapiehinweis eingefügt werden.

Beschluss:

Im Abschnitt wirtschaftliche Verordnungsweise:

Eine besonders kritische individuelle Risiko – Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen.

Im Abschnitt Wirksamkeit:

Bei einer vorab nicht geplanten Analyse jenseits der ersten 30 Tage unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes jenseits der ersten 30 Tage nur noch im Trend und war nicht mehr signifikant. Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

Einwand 4: Gleichzeitige Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren

Eine Analyse der TRITON-Studie zeigt, dass bei den 7414 Patienten, die GP-IIb/IIIa-Inhibitoren erhalten hatten, die Blutungsneigung zwar insgesamt gegenüber Patienten ohne deren Gabe erhöht war, dies traf jedoch gleichermaßen für Prasugrel und Clopidogrel zu. So war die Rate an Bypass-unabhängigen TIMI

Major-Blutungen während der hierbei besonders entscheidenden ersten drei Tage für Prasugrel und Clopidogrel praktisch identisch (Tab. 3).

Tab. 3: Blutungsrisiken in TRITON bei gleichzeitiger Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren (data on file).

Blutungs-Typ	Prasugrel	Clopidogrel	p-Wert
Bypass-unabhängige TIMI Major-Blutungen nach 3 Tagen	0,88 %	0,84 %	p=0,858
TIMI Major- oder Minor-Blutungen nach 30 Tagen	3,3 %	2,9 %	p=0,272

Ein Ausschluss von mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren behandelten Patienten von der Versorgung mit Prasugrel ist aus o.g. Gründen abzulehnen und der Therapiehinweis entsprechend zu ändern.

Stellungnahme:

Die EMA weist im EPAR darauf hin, dass sich der Gebrauch von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren in Multivariaten Analysen bis Studientag 3 als unabhängiger Risikofaktor für eine Blutung erwies.⁶ Es habe aber keine Evidenz dafür gegeben, dass bei Einsatz von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren der relative Nutzen unter Prasugrel gegenüber Clopidogrel geringer sei.⁷ Dem Briefing Dokument der FDA lässt sich entnehmen, dass TIMI-Minor und -Major Blutungen im Prasugrel-Arm nach drei Tagen häufiger waren, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen (HR 1,31, 95% CI 0,7 – 2,47) und die Effektstärke mit dem Risiko der gesamten Studienpopulation am Ende der Studie vergleichbar war (1,31, 95% CI 1,11–1,56)⁸.

⁶ EPAR, Seite 45: Multivariate analyses identified independent risk factor for increased occurrence of Non-CABG-related TIMI Major bleeding. These were prasugrel treatment, weight < 60 kg, age ≥ 75 years, history of hypertension, history of prior TIA or stroke, and use of GPIIb/IIIa inhibitor (from symptom onset through 3 days after randomization).

⁷ EPAR Seite 38: It was noted that for subjects treated with GPIIb/IIIa inhibitors, there was no evidence that the relative benefit for prasugrel versus clopidogrel was reduced or that there was an excess need for bail out GPIIb/IIIa inhibitor use during PCI in those patients randomised to clopidogrel in the TAAL study.

⁸ Secondary review FDA: There was higher incidence of bleeding events through 3 days while at risk in subjects receiving a GPIIb/IIIa inhibitor compared to subjects not receiving a GPIIb/IIIa inhibitor in each treatment group. For subjects who received GPIIb/IIIa inhibitors, the RR (1.31, unfavorable for prasugrel) is identical to the RR for the study as a whole, suggesting that GPIIb/IIIa inhibitors do not pose a particular risk for patients who receive prasugrel.

Nach alledem ist das Blutungsrisiko unter GP-IIb/IIIa-Inhibitoren wahrscheinlich unabhängig von der Entscheidung, ob Prasugrel oder Clopidogrel gegeben wird. Zudem ist dieses Blutungsrisiko nur für die akute Behandlungsphase relevant und nicht für die längerfristige Versorgung.

Medication	Use?	Prasugrel			Clopidogrel			Cox Proportional HR (95% C.I.)
		N	n	%	N	n	%	
Overall		6741		4.5	6716	0	3.4	
GPIIb/IIIa	any	3652	22	0.6	3697	17	0.5	1.31 (0.70, 2.47)
	never	3089	12	0.4	3019	7	0.2	1.68 (0.66, 4.27)
Antithrombin	UFH	3455	21	0.6	3436	9	0.3	2.32 (1.06, 5.07)
	UFH+LMWH	2101	8	0.4	2161	14	0.6	0.58 (0.24, 1.39)
Fibrinolytic	yes	210	0	0.0	218	0	0.0	
	no	6531	34	0.5	6498	24	0.4	1.41 (0.84, 2.38)
Aspirin	>0 - <100 mg	689	7	1.0	672	3	0.4	2.28 (0.59, 8.80)
	100 - 200 mg	1703	10	0.6	1741	8	0.5	1.28 (0.51, 3.24)
	>200 mg	4328	16	0.4	4276	11	0.3	1.44 (0.67, 3.10)
	none	21	1	4.8	27	2	7.4	

Tabelle aus Secondary Review, FDA, Seite 52

Beschluss:

Es wird vorgeschlagen „keine Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren“ aus der beispielhaften Aufzählung von Umständen, die für ein niedriges Blutungsrisiko sprechen, zu streichen.

Einwand 5: Stellenwert periprozeduraler Herzinfarkte in der TRITON-Studie

Betrachtet man den Anteil periprozeduraler Infarkte (Typ 4a) unter den insgesamt aufgetretenen Myokardinfarkten, dann zeigt sich, dass die Unterschiede zwischen Prasugrel und Clopidogrel in TRITON gerade bei dieser Art von Infarkt eben *nicht* signifikant verschieden sind (4,1 % Prasugrel vs. 4,7 % Clopidogrel; $p=0,07$). Insgesamt ereigneten sich mit PCI in Zusammenhang stehende Myokardinfarkte (Typ 4) unter Prasugrel signifikant seltener als unter Clopidogrel, wobei die darin enthaltenen durch Stentthrombosen bedingten (und damit klinisch relevanten) Myokardinfarkte (Typ 4b) für den signifikanten Unterschied verantwortlich sind (0,8 % Prasugrel vs. 1,7 % Clopidogrel; $p < 0,001$). Wir möchten außerdem darauf hinweisen, dass durch Prasugrel die Rate an Myo-

kardinfarkten mit konsekutivem kardiovaskulärem Tod signifikant um 42% im Vergleich zu Clopidogrel gesenkt werden konnte (0,4 % Prasugrel vs. 0,7 % Clopidogrel, hazard ratio 0,58; 95% CI 0,36 - 0,93; p=0,02).

Tab. 4: Häufigkeit ausgewählter Myokardinfarkt-Typen in TRITON gemäß Universal Myocardial Infarction Classification von ESC, ACC & AHA (data on file).

Typ des Myokardinfarkts	Prasugrel	Clopidogrel	p-Wert	Relative Risikoreduktion unter Prasugrel
Typ 1: spontan	2,5 %	3,4 %	0,0015	- 29 %
Typ 4: mit PCI in Zusammenhang stehend	4,8 %	6,4 %	< 0,001	- 24 %
davon Typ 4a: periprozedural	4,1 %	4,7 %	0,07	- 13 %
davon Typ 4b: durch Stentthrombose	0,8 %	1,7 %	< 0,001	- 55 %

Periprozedurale Herzinfarkte sind nicht für die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel verantwortlich

Stellungnahme:

Die Aussage im Therapiehinweis lautet:

Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist.

Periprozedurale Infarkte wurden in älteren Studien noch nicht berücksichtigt. Sie sind durch den zeitlichen Zusammenhang mit einer PCI und durch eine Biomarkererhöhung ohne weitere Symptomatik charakterisiert. 2000 wurde eine erste Definition in Europa und Amerika konsentiert.⁹ 2007 wurde durch die kardiologischen Fachgesellschaften weltweit eine Definition eingeführt (innerhalb von 24 Stunden nach PCI 3-fach erhöhter CK-MB Wert gegenüber dem Aus-

⁹ Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502–13.

gangswert bei PCI).¹⁰ Die Definition eines periprozeduralen Infarktes anhand eines Grenzwertes bei sich kontinuierlich verändernden Laborparametern ist schwierig. Denn jede PCI geht mit einer mehr oder weniger starken kardialen Ischämie und ggf. Nekrose von Myokardzellen einher. Es ist bislang nicht ausreichend untersucht, ab welcher Biomarkererhöhung bzw. welchem Ausmaß einer Zellnekrose hieraus für den einzelnen Patienten ein relevantes, die spätere Prognose beeinflussendes Risiko resultiert.¹¹

Es ist damit zum einen unklar, welche klinische Bedeutung dieser Form des Herzinfarktes im Vergleich zum klassischen, klinisch diagnostizierten Herzinfarkt zukommt. Zum anderen hat die Definition Einfluss auf die Gesamtanzahl diagnostizierter Herzinfarkte in einer Studie.

Die in der TRITON-Studie verwendete Definition eines Herzinfarktes schloss periprozedurale Infarkte ein und diese wich von der 2007 eingeführten Definition ab (innerhalb von 48 Stunden nach PCI 2x mal gemessene, 3-fach erhöhte CK-MB Werte, nach einem Protokoll Amendment einmalig 5-fach erhöht gemessener Wert).¹²

Die vom Stellungnehmer tabellarisch dargestellten Anteile der verschiedenen Herzinfarktformen aus TRITON-38 finden sich in einer Publikation von Morrow 2009 wieder¹³. Es handelt sich um eine posthoc Auswertung, in der die neue Klassifikation von 2007 angewendet wurde. Im Unterschied zum ursprünglichen Studiendesign wurden nicht nur Erstereignisse sondern auch Zweitereignisse

¹⁰ Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525–2538.

¹¹ Diagnostic criteria for myocardial infarction with PCI In the setting of PCI, the balloon inflation during a procedure almost always results in ischaemia whether or not accompanied by ST-T changes. The occurrence of procedure-related cell necrosis can be detected by measurement of cardiac biomarkers before or immediately after the procedure, and again at 6–12 and 18–24 h. Elevations of biomarkers above the 99th percentile URL after PCI, assuming a normal baseline troponin value, are indicative of post-procedural myocardial necrosis. There is currently no solid scientific basis for defining a biomarker threshold for the diagnosis of peri-procedural myocardial infarction. Pending further data, and by arbitrary convention, it is suggested to designate increases more than three times the 99th percentile URL as PCI-related myocardial infarction (type 4a).

¹² EMA- EPAR, Seite 55: The definition of nonfatal periprocedural myocardial infarction (PPMI) within 48 hours after percutaneous coronary intervention was modified (protocol amendment A). The modified definition maintains the original definition and extends the definition of PPMI to include a CK-MB >5xULN on one sample if it is the last available sample and was drawn ≥12 hours after PCI. This change affected only the CEC adjudication of PPMI within 48 hours of PCI.

¹³ Morrow DA et al., Effect of 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; 119:2758-2764

einbezogen. Es zeigt sich, dass die Anzahl periprozeduraler Herzinfarkte hoch war und sie die Hälfte aller Infarkte ausmachten (Clopidogrel 279/498, Prasugrel 321/663). Weiterhin war der Anteil periprozeduraler MI in beiden Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich.

Ungeachtet dessen, dass posthoc Auswertungen dieser Art nur von begrenzter Aussagekraft sind, wird durch die hohe Gesamtzahl periprozeduraler Infarkte die Nutzen-Schadens-Bilanz beeinflusst. Dies ist unabhängig davon, dass sich die Anzahl periprozeduraler MI in den Behandlungsarmen nach Morrow 2009 nicht unterschied. Würden periprozedurale Herzinfarkte unberücksichtigt bleiben, stünden pro 1000 Patienten den 5 Major-(davon 2 letal) und 6 Minor-Blutungen deutlich weniger als 22 verhinderte Herzinfarkte gegenüber.

Es wird im Therapiehinweis nicht behauptet, dass die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel durch die Berücksichtigung periprozeduraler Infarkte zustande kam. Angesichts der großen Anzahl dieser Infarkte ist es aber relevant, auf deren Berücksichtigung und unklare Wertigkeit im Vergleich zu klinisch diagnostizierten Infarkten hinzuweisen. Hierzu gibt es eine intensive wissenschaftliche Diskussion:

- Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, Simoons ML. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation*. 2002;105:554–556.
- Bhatt DL, Topol EJ. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Periprocedural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes. *Circulation*. 2005; 112:906–915.
- Serebruany VL, Excess Rates of Nonfatal Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel (Preventing Clinical Events or Chasing Enzymatic Ghosts?), *Am J Card* 2007, doi:10.1016/j.amjcard.2007.12.039
- Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Wolski K, Topol EJ, Clinical end point definitions after percutaneous coronary intervention and their relationship to late mortality: an assessment by attributable risk *Heart* 2006;92:945–950, doi: 10.1136/hrt.2005.078758
- Leung DY, French JK, End points in clinical trials: are they moving the goalposts? *Heart* 2006;92:870–872, doi: 10.1136/hrt.2005.082024

Beschluss:

Keine Änderung

Einwand 6: Wechselwirkung mit Protonenpumpenhemmern (PPIs)

„(...) Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer kann die Resorption von Prasugrel behindern. Ihre Eignung zur Ulkus-Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar.“

Die genetische Variabilität des Cytochroms 2C19 beeinflusst die Metabolisierung von Clopidogrel, nicht jedoch von Prasugrel.

...Angesichts der beschriebenen Unterschiede hinsichtlich der Metabolisierung von Prasugrel und Clopidogrel und den darauf basierenden Unterschieden in Bezug auf den Einfluss der genetischen Variabilität des Cytochrom P450 Systems und die Wechselwirkungen mit Protonenpumpenhemmern schlagen wir vor, auf die Nennung dieser Wirkstoffgruppe im fraglichen Absatz zu verzichten oder alternativ die Protonenpumpenhemmer in den Kontext des Wechselwirkungspotentials mit Clopidogrel zu stellen. Es kann sonst nicht ausgeschlossen werden, dass Ärzte, die ihren ACS-PCI-Patienten zusätzlich zur doppelten Plättchenhemmung einen Protonenpumpenhemmer verordnen möchten, nach Lektüre dieses Therapiehinweises und in Unkenntnis der erst kürzlich erfolgten Fachinformationsänderung für Clopidogrel-Präparate anstelle von Prasugrel Clopidogrel verordnen.

Zitat 5:

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS, Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel, N Engl J Med 2009;360:354-62

Zweiteilige Studie, in der zunächst an 162 gesunden Probanden der Einfluss der genetischen Determinanten des Cytochrom 450 (CYP) Systems auf die Pharmakodynamik (Ausmass der Thrombozytenaggregation) und Pharmakokinetik (Wirkstoffspiegel, AUC unter der Kurve) von Clopidogrel geprüft wurde. Untersucht wurden Gene, die die Ausprägung der CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2B6, CYP 3A5, CYP 1A2 Enzyme bestimmen. Träger mindestens eines CYP 2C19-Allel mit reduzierter Funktion wiesen gegenüber Nicht-Trägern eine reduzierte maximale Thrombozytenaggregationshemmung und verringerte Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel auf.

Des Weiteren erfolgte eine Subgruppenanalyse von 1477 Teilnehmern im Clopidogrel-Arm der TRITON-Studie entsprechend ihres CYP 2C19-Allel Trägerstatus. 395 Probanden dieser Subgruppe (27%) waren Träger eines CYP 2C19-Allel mit reduzierter Funktion und wiesen gegenüber den Nicht-Trägern ein signifikant erhöhtes Risiko für den primären Endpunkt auf (12,1% vs 8%). Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko wurde nicht nachgewiesen, wobei aufgrund der geringen Ereignisrate die Power der Studie für diesen Endpunkt zu gering war.

Zur Interaktion von Prasugrel und PPI / H2-Blockern ergeben sich keine Erkenntnisse.

Zitat 6:

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS, Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel, *Circulation* 2009; 119:2553-2560

Zweiteilige Studie analog Zitat 5, in der an 238 gesunden Probanden der Einfluss der genetischen Determinanten des Cytochrom 450 (CYP) Systems auf die Pharmakodynamik (Ausmass der Thrombozytenaggregation) und Pharmakokinetik (Wirkstoffspiegel, AUC unter der Kurve) von Prasugrel untersucht wurde. Für keines der untersuchten Gene mit reduzierter Funktion fand sich eine signifikante Assoziation mit verringerten Wirkstoffspiegeln oder verminderter Thrombozytenaggregationshemmung.

Zusätzlich erfolgte eine Subgruppenanalyse von 1466 Teilnehmern der TRITON-Studie im Prasugrel-Arm entsprechend ihres CYP 2C19-Allel Trägerstatus. 407 Probanden dieser Subgruppe (28%) waren Träger eines CYP 2C19-Allel mit reduzierter Funktion und wiesen gegenüber den Nicht-Trägern weder ein signifikant erhöhtes Risiko für den primären Endpunkt auf (8,5% vs 9,8%) noch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Auch bei Trägern von Genen, die zu verminderter CYP 2C9, CYP 2B6, CYP 3A5, CYP 1A2 Funktion führen, fanden sich keine Auswirkungen. In Verbindung mit der ersten Studie (Zitat 5) wurde geschlussfolgert, dass sich für Patienten mit AKS unter Behandlung mit Prasugrel keine Hinweise ergeben, dass genetische Varianten des Cytochrom 450 (CYP) Systems das kardiovaskuläre Outcome beeinflussen. Dies könne die unterschiedlichen pharmakologischen und klinischen Ergebnisse einer Behandlung mit Prasugrel gegenüber Clopidogrel erklären.

Zur Interaktion von Prasugrel und PPI / H2-Blockern ergeben sich keine Erkenntnisse.

Zitat 7:

Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JP, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G, Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study, Lancet 2009; 373:309–17

Beobachtungsstudie an Patienten (18 – 45 Jahre), welche 3 Monate nach AKS in ein Register aufgenommen wurden. Patienten, die mindestens 1 Monat Clopidogrel eingenommen hatten und bei denen eine Bestimmung der CYP 2C19 Allele erfolgt war, wurden alle 6 Monate nach untersucht (n = 259). Die Patienten hatten zu 78 % einen STEMI erlitten und bei 86 % war eine Stent Implantation erfolgt. Patienten mit genetisch determinierter verringerter Funktion des CYP 2C19 (n = 73) wiesen im weiteren Verlauf nach im Median 1,07 Jahren ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte auf (11 vs 15 Ereignisse, HR 1,0 vs 5,38 (2,32–12,47), $p < 0,0001$). Auffällig ist, dass in der Gruppe mit verringerter CYP 2C19-Funktion weniger Betablocker eingenommen werden (174 (93,5%) vs 62 (84,9%) $p = 0,05$). Eine Assoziation mit der Einnahme von PPI fand sich nicht.

Zur Interaktion von Prasugrel und PPI / H2-Blockern ergeben sich keine Erkenntnisse.

Zitat 8:

Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest II CS, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE, Cytochrome P450 3A Inhibition by Ketoconazole Affects Prasugrel and Clopidogrel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Differently, Clin Pharmacol Ther. 2007; 81(5):735-41

Offene Studie an 36 gesunden Probanden zum Einfluss des CYP 3A Inhibitors Ketoconazol auf pharmakokinetische Parameter und Thrombozytenaggregationshemmung von Prasugrel und Clopidogrel. Die maximalen Wirkstoffspiegel der aktiven Metaboliten von Prasugrel und Clopidogrel wurden durch Ketoconazol vermindert. Die Wirkstoffexposition des jeweils aktiven Metaboliten war durch die Ketoconazol induzierte Inhibition von CYP 3A unter Clopidogrel verringert und unter Prasugrel unverändert. Dementsprechend führte Ketoconazol zu einer geringeren plättchenhemmenden Wirkung von Clopidogrel.

Zur Interaktion von Prasugrel und PPI / H2-Blockern ergeben sich keine Erkenntnisse.

Zitat 9:

Rehmel JLF, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, Wrighton SA, Ring BJ, Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450, Drug Metab Dispos. 2006; 34(4):600-7

In vitro Studie, die den Einfluss des CYP 450 Systems auf den Schritt nach der Umwandlung von Prasugrel zum Metaboliten R-95913 zum aktiven Metaboliten R-138727 untersucht. Die Enzyme CYP3A4>CYP2B6>CYP2C19=CYP2C9 >CYP2D6 beförderten die Umwandlung zum aktiven Metaboliten. Die Autoren schlussfolgern, dass die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen zwischen Prasugrel und anderen Arzneimitteln gering ist.

Im EPAR der EMA wird die Schlussfolgerung geteilt, dass die Metabolisierung von Prasugrel zum aktiven Metaboliten weitgehend unabhängig ist von Inhibitoren, kompetitiven Substraten und Induktoren des CYP 450 System¹⁴.

Zitat 10:

Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Boschat J, Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin: The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study, J Am Coll Cardiol. 2008; 51(3):256-60

124 Patienten nach PCI mit Stentimplantation und dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel erhielten randomisiert Omeprazol oder Placebo. Nach 1 und 7 Tagen wurde der Effekt auf die Thrombozytenaggregation mittels Thrombozytenreaktivitäts Test (VASP) bestimmt. Die Per-Protokoll-Analyse ergab nach 7 Tagen eine signifikant stärkere Thrombozytenreaktivität in der Placebogruppe.

Diese Studie ergibt Hinweise auf eine Interaktion zwischen Omeprazol und Clopidogrel.

Zitat 11:

Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS, Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome JAMA. 2009; 301(9):937-44

¹⁴ EPAR Seite 21: Prasugrel exposure appears to be essentially unaffected by CYP inhibitors, inducers, and competitive inhibition by CYP substrates.

Retrospektive Kohortenstudie: Retrospektiv wurde bei Patienten der Cardiac Care Follow-up Clinical Study (Veterans Health Administration), die 2003 – 2006 wegen eines AKS stationär behandelt wurden, die Entlassungsmedikation erhoben und nachfolgende ambulante Verordnungsdaten ausgewertet. 8205 Patienten erhielten Clopidogrel mit oder ohne gleichzeitige Gabe eines PPI. Tod oder Rehospitalisation wegen AKS trat signifikant häufiger bei Patienten mit Clopidogrel und gleichzeitiger Gabe eines PPI ein (29,8% versus 20,8%, adjustiertes OR 1.25; 95% CI 1.11-1.41). Verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis. Die Autoren folgern, dass der gemeinsame Gebrauch von PPI und Clopidogrel die Wirksamkeit von Clopidogrel vermindern könnte.

Diese Studie ergibt Hinweise auf eine Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel.

Zitat 12:

Farid NA, Payne CD, Ernest CS 2nd, Li YG, Winters KJ, Salazar DE, Small DS, Prasugrel, a new thienopyridine antiplatelet drug, weakly inhibits cytochrome P450 2B6 in humans. J Clin Pharmacol. 2008 Jan;48(1):53-9

Offene Studie an 30 gesunden Probanden, die den Effekt der gleichzeitigen Gabe von Prasugrel und Bupropion, welches ausschließlich über CYP 2B6 metabolisiert wird, untersucht. Prasugrel reduzierte die Aktivität des aktiven Bupropion-Metaboliten um ca. 20%. Daraus wird geschlossen, dass Prasugrel die CYP 2B6 Aktivität nur wenig beeinflusst und die gemeinsame Gabe mit Medikamenten, die über CYP 2B6 metabolisiert werden, meist keine Dosisanpassung erfordert.

Zur Interaktion von Prasugrel und PPI / H2-Blockern ergeben sich keine Erkenntnisse.

Zitat 13:

Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ, Effects of the Proton Pump Inhibitor Lansoprazole on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prasugrel and Clopidogrel. J Clin Pharmacol 2008; 48:475-484

Offene Studie im Cross-over Design an 26 gesunden Probanden. Unter Lansoprazol Medikation kam es 4 – 24 St. nach einer Aufsättigungsdosis Prasugrel zur Reduktion des maximalen Wirkspiegel (29 %) und verringerter Wirkstoffexposition (13 %) des aktiven Prasugrel-Metaboliten. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation blieb unbeeinflusst.

Die Einnahme von Lansoprazol 4 – 24 St. führte nach einer Aufsättigungsdosis von Clopidogrel zu keiner Veränderung der Wirkspiegel des inaktiven Clopidogrel-Metaboliten (der aktive Metabolit wurde nicht bestimmt). Die Hemmung der Thrombozytenaggregation wurde im Trend vermindert. Dies zeigte sich besonders bei Probanden mit starkem Ansprechen auf Clopidogrel.

Die Autoren schließen hieraus, dass die Prasugrel induzierte Thrombozytenaggregationshemmung nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch Einnahme eines PPI beeinflusst wird, während für Clopidogrel ein Einfluss auf den aktiven Metaboliten vermutet wird. Dabei wird der unveränderte Wirkspiegel des inaktiven Clopidogrel-Metaboliten als Hinweis verstanden, dass dieser Effekt nicht durch eine verringerte Resorption infolge einer PH-Anhebung im Magen zustande kommt.

Im EPAR der EMEA heißt es zu dieser Studie, dass eine Interaktion von Prasugrel und PPI in der Erhaltungstherapie vermutlich von geringer Relevanz sei. Bei Gabe der Aufsättigungsdosis die Verringerung der maximalen Wirkspiegel jedoch klinisch relevant sein könnte, wenn es darum geht möglichst schnell eine maximale Thrombozytenaggregationshemmung zu erreichen.¹⁵ Ein entsprechender Hinweis wurde in die Fachinformation aufgenommen.

Stellungnahme:

Seit August 2009 hat die EMA Hersteller Clopidogrel-haltiger Arzneimittel verpflichtet, Änderungen der Fachinformationen umzusetzen, wonach eine CYP2C19-Hemmung durch Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) möglicherweise die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen kann. Dieser Effekt ist vermutlich besonders relevant, wenn gleichzeitig eine genetisch bedingte verringerte Aktivität von CYP2C19 vorliegt. Der gleichzeitige Gebrauch von PPI und Clopidogrel soll deshalb vermieden werden, es sei denn, er ist absolut notwendig.¹⁶

¹⁵ EPAR Seite 24: Daily co-administration of products elevating the gastric pH value, e.g. ranitidine or lansoprazole, did not change the metabolite's AUC and Tmax, but decreased the Cmax by 14% and 29%, respectively. Although in the maintenance therapy the Cmax changes could be considered of less clinical relevance, in the loading dose when the intention is to achieve maximum inhibition of the platelet aggregation as quickly as possible, the Cmax is considered a clinically relevant parameter. Therefore, a recommendation in the SPC that administration of the loading dose without concomitant administration with proton pump inhibitors may provide most rapid onset of action was included.

¹⁶ Fachinformation Plavix, Stand August 2009: Protonen-Pumpen-Inhibitoren:

Koadministration eines PPI und Prasugrel ist hingegen nach Einschätzung der EMA während der Erhaltungstherapie unproblematisch. Bei Gabe der Auf-sättigungsdosis ist jedoch zu beachten, dass ohne gleichzeitige Behandlung mit einem PPI mit einem schnelleren Wirkungseintritt zu rechnen ist¹⁷.

Zusammenfassend sind die Wechselwirkungen zwischen Prasugrel und PPI bzw. Clopidogrel und PPI nach Art und klinischer Relevanz unterschiedlich.

Dem Anliegen des Stellungnehmers sollte durch eine Klarstellung Rechnung getragen werden.

Beschluss:

„(...) Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Ihre Eignung zur Ulkus-Rezidivprophylaxe ist in diesem Zusammenhang unklar. Daher ist bei der Auf-sättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist.“

Einwand 7: Zeitpunkt der Gabe der Auf-sättigungsdosis in der TRITON Studie

„Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Auf-sättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen [9, 11, 12] während oder nach PCI erhielten [5, 10].“

Obwohl die Evidenz der CYP2C19-Hemmung in der Klasse der Protonen-Pumpen-Inhibitoren variiert, lassen klinische Studien eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und möglicherweise allen Substanzen dieser Klasse vermuten. Aus diesem Grund sollte der gleichzeitige Gebrauch von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vermieden werden, es sei denn, er ist absolut notwendig. Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H2-Blocker oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

¹⁷ EPAR Seite 47: Proton pump inhibitors may slow the rate, but not the extent, of appearance of prasugrel's active metabolite in plasma. Prasugrel can be co-administered with a proton pump inhibitor (PPI) or a H2-receptor antagonist. However, the SPC was revised to state that administration of the loading dose without co-administration with PPI may provide most rapid onset of action.

Es gibt eine Reihe von [...] Hinweisen darauf, dass der Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis keinen substanziellen Einfluss hatte auf die Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel.

Die TRITON Studie wurde gemäß den damaligen Empfehlungen des "Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)" sowie der zu diesem Zeitpunkt gültigen ACS-PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) konzipiert und initiiert. Es herrscht nach wie vor eine lebhafte Debatte über die Rolle der Clopidogrel-Vorbehandlung im Rahmen einer geplanten PCI, einschließlich PCIs im Rahmen der Behandlung eines akuten Koronarsyndroms (ACS). Ein zwanghaftes Aufschieben der PCI über einen gewissen Zeitraum hinweg, um eine ausreichende Verstoffwechslung des Wirkstoffes zum aktiven Metaboliten abzuwarten, wie auch alternativ die Gabe von Thienopyridinen noch vor Erreichen und somit außerhalb des Herzkatheterlabors sind durchaus umstrittene Strategien. Das Studienprotokoll wie auch die resultierende Verteilung des Zeitpunkts der Aufsättigungsdosis-Gabe spiegeln daher unserer Ansicht nach lediglich Behandlungsrealitäten wider.

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

Zitat 14:

Szuk T; Gyöngyösi M; Homorodi N; Kristóf E; Király C; Edes IF; Facskó A; Pavo N; Sodeck G; Strehlow C; Farhan S; Maurer G; Glogar D; Domanovits H; Huber K; Edes I.

Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6 to 24 hours before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J.* 2007 Feb;153(2):289-95

Prospektive Kohortenstudie: NSTEMI-Patienten eines Registers wurden prospektiv geplant verglichen, je nachdem zu welchem Zeitpunkt die Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel gegeben wurde. Patienten (n = 1481), welche die Aufsättigungsdosis 6-24 Stunden vor PCI mit Bare metal Stentimplantation erhielten, schnitten signifikant besser ab als Patienten (n = 2679), welche sie erst während oder kurz nach PCI erhielten. Der primäre End-

punkt aus Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt und Notfallrevaskularisation nach 30 Tagen trat signifikant häufiger ein bei später Clopidogrel-Gabe. Der Stellungnehmer bemängelt zu Recht, dass in dieser Studie keine Randomisation der Patienten erfolgte und von daher das Verzerrungspotenzial groß ist.

Zitat 15:

Chan AW; Moliterno DJ; Berger PB; Stone GW; DiBattiste PM; Yakubov SL; Sapp SK; Wolski K; Bhatt DL; Topol EJ; TARGET Investigators. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 1;42(7):1188-95

RCT, in dem doppelblind zwei GP IIb/IIIa Inhibitoren (Abciximab, Tirofiban) bei Patienten mit primärer oder elektiver PCI verglichen wurden. Zusätzlich erhielten die Patienten eine Aufsättigungsdosis Clopidogrel. Der Zeitpunkt der Clopidogrel-Gabe war nicht vorgegeben. Posthoc wurden das Outcome der Patienten verglichen je nachdem wann die Clopidogrel-Gabe erfolgte (0 bis 2 St, 2 bis 6 St, oder länger als 6 St vor PCI). Der primäre Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und Notfallrevaskularisation trat nach 30 Tagen signifikant häufiger ein in der Gruppe, welche Clopidogrel erst bei PCI erhielt. Auch bei dieser Studie erfolgte die Zuteilung in frühere oder späte Clopidogrel-Gabe nicht randomisiert. Die Autoren haben versucht, diesem Mangel durch eine Propensity-Score-Analyse zu begegnen, dennoch bleibt ein Verzerrungspotenzial durch unbekanntes Confounder bestehen.

Zitat 16:

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ

Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Nov 20;288(19):2411-20

CREDO-Studie: Placebo kontrollierter RCT, 2116 Patienten mit symptomatischer KHK und geplanter PCI erhielten vor PCI 300 mg Clopidogrel oder Placebo. Nach PCI erhielten beide Gruppen Clopidogrel 75 mg als Erhaltungstherapie. In der Gruppe mit vorangegangener Aufsättigungsdosis wurde die Erhaltungstherapie bis zu einem Jahr fortgesetzt, in der anderen Gruppe wurde Clopidogrel nach 28 Tagen abgesetzt. Am Tag 28 erfolgte eine Per-Protokoll-Analyse. Zu diesem Zeitpunkt bildeten Unterschiede in den Ereignisraten den Effekt der Aufsättigungsdosis von Clopidogrel ab, die 3 bis 24 Stunden vor PCI verabreicht wurde. Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht zu Clopidogrel plus Acetyl-

salicylsäure bei AKS ausführlich Stellung zur CREDO-Studie genommen. „Unter Würdigung aller methodischen Probleme und der Ergebnisse selbst bleibt als Fazit, dass die publizierten Daten der CREDO-Studie keine validen Aussagen zum Langzeitnutzen von Clopidogrel plus ASS nach PCI erlauben. Sie können lediglich die Hypothese unterstützen, dass eine „loading-dose“ Clopidogrel 6 bis 24 Stunden vor PCI vaskuläre Ereignisse reduziert, ohne dies zu beweisen.“

Alle drei Literaturzitate belegen, dass der Nutzen einer Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis Clopidogrel vor PCI nicht mit hoher Evidenz belegt ist.

Zitat 17:

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study, *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33

Placebokontrollierter RCT: präspezifizierte Subgruppenauswertung der CURE-Studie. Diese Substudie untersuchte den Effekt einer Vorbehandlung mit 75 mg Clopidogrel plus ASS versus ASS-Monotherapie in einer Patientengruppe mit AKS, die nach im Mittel 10 Tagen eine PCI erhielten.

Auch zu dieser Studie liegt eine Bewertung des IQWiG in seinem Abschlussbericht zu Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei AKS vor:

„Zusammenfassend sind die Daten mit der Hypothese vereinbar, dass die Vorbehandlung mit Clopidogrel bei bestehender ASS-Therapie vor einer PCI über im Mittel 10 Tage zu einer relevanten Reduktion vaskulärer Ereignisse und insbesondere von Herzinfarkten in den ersten 30 Tagen nach PCI führt. Dieser Effekt ist ggf. als überhängender Effekt der Vorbehandlung zu deuten. Zudem lässt sich die Hypothese ableiten, dass Herzinfarkte insbesondere durch die Vorbehandlung mit Clopidogrel plus ASS vor der PCI vermindert werden, weniger jedoch durch eine Behandlung im Anschluss an die routinemäßige Nachbehandlung nach einer PCI mit einem Thienopyridin über bis zu 30 Tage.“

Inwiefern diese Studie extrapoliert werden und belegen kann, dass der Faktor „Vorbehandlung“ weder einen Nachteil für Clopidogrel noch einen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis gezeigt hat, bleibt unklar. Die Frage, welchen Effekt eine frühere oder spätere Aufsättigungsdosis von Clopidogrel hat, kann diese Studie nicht beantworten.

Zitat 18:

Brandt JT; Payne CD; Wiviott SD; Weerakkody G; Farid NA; Small DS; Jakubowski JA; Naganuma H; Winters KJ. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am Heart J. 2007 Jan;153(1):66.e9-16

Offene randomisierte pharmakokinetische Studie im Cross-over Design an 68 gesunden Probanden. Nach einer Aufsättigungsdosis wurde eine Hemmung der Thrombozytenaggregation um mindestens 20 % bei Gabe von 20 µmol/L ADP unter Prasugrel nach 30 Min. und unter Clopidogrel nach 1,5 St. erreicht ($p < 0,001$). Das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung war außerdem unter Prasugrel signifikant stärker und weniger variabel.

Diese Studie bestätigt, dass Prasugrel einen schnelleren Wirkungseintritt hat und somit der Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis Auswirkungen hat. Im Therapiehinweis wird im Abschnitt Wirkungen auf die im Vergleich zu Clopidogrel schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation hingewiesen.

Stellungnahme:

Es ist richtig, dass die EMA die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente dahingehend bewertet hat, dass es insgesamt eher unwahrscheinlich sei, dass der Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis das Studienergebnis maßgeblich beeinflusst hat. Dessen ungeachtet ist die deskriptive Aussage im Therapiehinweis richtig. Die Behauptung, dass durch den Zeitpunkt der Gabe der Aufsättigungsdosis das Studienergebnis infrage gestellt wird, findet sich im Therapiehinweis nicht. Wenn Zeit für eine Aufsättigung mit einem Thienopyridin vor PCI bleibt, kann dies jedoch im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko Abwägung unter anderen ein Argument für den Einsatz von Clopidogrel sein. Umgekehrt kann eine Notfall-PCI ohne zuvor erfolgte Aufsättigung mit Clopidogrel ein Argument für den Einsatz von Prasugrel sein.

Beschluss:

Keine Änderung

Einwand 8: Senkung der kardiovaskulären Mortalität

Nach einem überlebten Myokardinfarkt oder Schlaganfall erleiden mit Prasugrel behandelte ACS-PCI-Patienten deutlich seltener ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis und sterben deutlich seltener einen kardiovaskulären Tod. Daher ist der Absatz im vorliegenden Entwurf zur vermeintlich nicht verringerten kardiovaskulären Mortalität zu ändern.

Zitat 19:

Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, Lopez-Sendon J, McCabe CH, Braunwald E, Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J. 2008 Oct; 29(20):2473-9

Murphy et al. haben eine nicht präspezifizierte, explorative Analyse der Zweitereignisse in der TRITON-Studie vorgenommen. Von 13.608 Patienten erlitten 1424 Patienten ein Ereignis des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall). 1284 Patienten mit einem nicht tödlichen Ereignis wurden weiter beobachtet bis zum Eintritt eines weiteren Ereignisses oder Loss to Follow-up. Im Verlauf wurden 173 zusätzliche Ereignisse des primären Endpunktes beobachtet. Unter diesen befanden sich mehr kardiovaskuläre Todesfälle in der Clopidogrel-Gruppe als in der Prasugrel-Gruppe (42 vs 15). Eine faire Nutzen-Schadensbilanz ist jedoch in dieser kleinen weiter beobachteten Subgruppe aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Da hier die Verstorbenen nicht mehr weiter beobachtet werden können, kommt es zum sogenannten Survivor-Bias, der dazu führt, dass die ursprüngliche Randomisation verändert wird. Zusätzlich kommt es zum Study-Drug-Discontinuation-Bias, der dadurch entsteht, dass Patienten, die erstmalig eine Blutung unter Prasugrel oder Clopidogrel erlitten, zu 42 % die Studie beendeten. Man kann annehmen, dass nicht nur Patienten unter Clopidogrel weiter ein höheres Risiko für ein zweites kardiovaskuläres Ereignis haben, sondern dass auch Patienten unter Prasugrel weiter ein erhöhtes Risiko für eine zweite Blutung haben, welches sich ebenfalls auf die Mortalität auswirken würde. Dies kommt aber aufgrund der hohen Rate an Medikationsabbrüchen nach der Erstblutung nicht mehr zum Tragen.

Stellungnahme:

Bei Betrachtung aller Patienten im Verlauf der TRITON-Studie ergeben sich sowohl für die Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre Mortalität keine

signifkanten Unterschiede (siehe Tabelle der Originalpublikation). Für die Auswertung der sekundären Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden jeweils alle tödlichen Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen erfasst – also auch diejenigen, welche bei der Auswertung des kombinierten Primären Endpunkt nicht gezählt wurden, da sie vorher aufgrund nicht-tödlicher Ereignisses zensiert wurden. Die Aussage im Therapiehinweis ist daher korrekt.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 2. Major Efficacy End Points in the Overall Cohort at 15 Months.*				
End Point	Prasugrel (N= 6813)	Clopidogrel (N= 6795)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary end point)	643 (9.9)	781 (12.1)	0.81 (0.73–0.90)	<0.001
Death from cardiovascular causes	133 (2.1)	150 (2.4)	0.89 (0.70–1.12)	0.31
Nonfatal MI	475 (7.3)	620 (9.5)	0.76 (0.67–0.85)	<0.001
Nonfatal stroke	61 (1.0)	60 (1.0)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Death from any cause	188 (3.0)	197 (3.2)	0.95 (0.78–1.16)	0.64

Tabelle aus Wiviott 2007

Beschluss:

Keine Änderung.

Der Stellungnehmer stellt allerdings richtig fest, dass es in dem Satz:

„Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert.“ heißen muss.

Einwand 9: Gesundheitsökonomische Aspekte der Verordnung von Prasugrel

„Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher. Deshalb ist die

Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.“

Der Therapiehinweis vergleicht die Medikamentenkosten pro Jahr von Clopidogrel + ASS vs. Prasugrel + ASS und zieht aus diesem Vergleich Schlüsse auf die Wirtschaftlichkeit. Diese Vorgehensweise ist aus verschiedenen Gründen zu kurz gegriffen und damit nicht zielführend.

(...) Demgegenüber ergibt sich laut Kosteneffektivitätsanalyse für Prasugrel in der Zielpopulation eine Ersparnis von 20 € gegenüber Clopidogrel-Originalen (15 € Ersparnis für den zugelassenen Indikationsbereich). Damit ist die Behandlung dominant, da sie sowohl beim Nutzen als auch bei den Kosten überlegen ist. Die Kosteneffektivitätsanalyse ergibt für Prasugrel gegenüber generischem Clopidogrel Mehrkosten von 285 € (281 € für den zugelassenen Indikationsbereich). Die Behandlung mit Prasugrel führt zu einer Steigerung der Lebenserwartung um etwa anderthalb Monate (0,129 Jahre; 0,102 Jahre für die zugelassene Indikation). Damit errechnen sich gegenüber generischem Clopidogrel Mehrkosten pro gewonnenem Lebensjahr von 2.213 €. Dieser Wert liegt weit unter den international anerkannten Grenzwerten für die Wirtschaftlichkeit von Therapien (z.B. NICE/UK: 30.000 £/QALY).

Der G-BA kann die Verordnung von Arzneimitteln allerdings nur dann einschränken oder ausschließen, „wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der [...] therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem [...] therapeutischen Nutzen verfügbar ist“ (§ 92 Abs. 1 SGB V).

Die Verlängerung der Lebenserwartung ist ein patientenrelevanter Zusatznutzen, der in die Erwägungen des G-BA einfließen sollte.

Zitat 20:

Friedel H, Delges A, Clouth J, Trautvetter DT, Expenditures of the German statutory health insurance system for patients suffering from acute coronary syndrome and treated with percutaneous coronary intervention. Eur J Health Econ. 2009 Sep 23. [Epub]

Es handelt sich um eine Kosteneffektivitätsanalyse, bei der die direkten Kosten von Patienten mit AKS und PCI aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung erfasst wurden. Zugrunde lagen Leistungsdaten einer Krankenkasse für den Zeitraum 2004 – 2006. Dabei machen die Kosten für ambulante Arzneimittelverordnungen ca. 11 % aus. Prasugrel war in diesem Zeitraum noch nicht zugelassen, sodass sich folglich keine Aussagen zu Prasugrel ableiten lassen.

Zitat 21:

Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, Cost-effectiveness of prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned PCI: Results from the TRITON-TIMI 38 trial from the German perspective, Abstract akzeptiert für Posterpräsentation, ISPOR 12th Annual European Congress, 24.-27. Okt. 2009, Paris

Abstrakt einer Kostennutzwertanalyse. Aus Perspektive der GKV werden die Kosten in den Behandlungsarmen der TRITON-Studie berechnet mit dem Ergebnis, dass Prasugrel wegen verminderter Rehospitalisationsraten je Patient 15 € – 20 € über 14,5 Monate günstiger ist als Clopidogrel. Dies gilt nur bei Vergleich mit dem Clopidogrel-Originalpräparat. Beim Vergleich mit Clopidogrel-Generika ergeben sich Mehrkosten von 281 € - 285 €. Die ICER von 2.743 € je gewonnenes Lebensjahr wird im Vergleich zu Clopidogrel-Generika errechnet. Dabei werden die Blutungs- und Ereignisraten aus TRITON in einem Markov-Modell angewendet. Die zugrunde liegenden Annahmen dieses Modells werden in dem Abstrakt nicht erläutert. Unter anderem ergibt das Modell, dass Prasugrel die Lebenserwartung um anderthalb Monate steigere. Vor dem Hintergrund, dass die TRITON-Studie keine signifikante Reduktion der Mortalität ergeben hat, ist dies nicht nachvollziehbar.

Stellungnahme:

Die kritisierte Aussage zur Wirtschaftlichkeit stellt auf die Behandlung von Patienten > 75 Jahre und < 60 Kg ab und bezieht sich nicht allgemein auf die Anwendung von Prasugrel (siehe hierzu auch Punkt 10).

Nach Kapitel 4 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die Kosten, gemessen am Apothekenabgabepreis, sowie ggf. die den Krankenkassen tatsächlich ent-

stehenden Kosten maßgeblich, soweit eine Nutzenbewertung ergibt, dass die miteinander zu vergleichenden Arzneimittel und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen. Nach Abs. 2 kann die Bewertung der Wirtschaftlichkeit auch auf der Grundlage einer ergänzenden Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses erfolgen, sofern die Nutzenbewertung ergibt, dass ein Arzneimittel einen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber den zu vergleichenden Arzneimitteln und Behandlungsformen aufweist.

Da Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer 5 mg Dosis Prasugrel nicht prospektiv untersucht wurde, ist eine Nutzenbewertung dieser Dosis bei der Behandlung von Patienten >75 Jahre und < 60 kg nicht möglich. Folglich kann bei dieser Patientengruppe weder ein vergleichbarer therapeutischer Nutzen von Prasugrel und Clopidogrel oder einer ASS-Monotherapie noch ein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber Clopidogrel oder einer ASS-Monotherapie festgestellt werden. Hieraus leitet sich ab, dass ein solches Arzneimittel – erst recht, wenn es teurer ist - nicht wirtschaftlich sein kann.

Die Ergebnisse einer Kostennutzwertanalyse des Herstellers werden angeführt, um die Kosteneffektivität von Prasugrel zu belegen. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht relevant. Ein Therapiehinweis ist keine Kosten-Nutzen-Analyse. Eine solche kann durch das IQWiG grundsätzlich erst erfolgen, wenn ein Zusatznutzen gegenüber den zu vergleichenden Arzneimitteln und Behandlungsformen nachgewiesen ist. Im Hinblick auf die 5 mg Dosierung ist aber bereits die Nutzenbewertung nicht möglich, sodass auch keine Kosten-Nutzen-Analyse der Behandlung von Patienten >75 Jahre und < 60 kg erfolgen kann. Im Übrigen wird die Kostennutzwertanalyse nur als Abstrakt vorgelegt. Die Annahmen für das Markov-Modell, welche zur Beurteilung der Analyse unerlässlich sind, können nicht überprüft werden und erscheinen im Hinblick auf die festgestellte Verlängerung der Lebenserwartung fragwürdig.

Aussagen zur Wirtschaftlichkeit in einem Therapiehinweis sind zudem nicht mit einem Verordnungsaußchluss gleich zu setzen.

Beschluss:

Keine Änderung

Der Stellungnehmer stellt allerdings richtig fest, dass es in dem Satz:

„Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregationhemmung bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel bis zu ein Drittel höher.“

heißen muss.

Einwand 10: Keine Behandlung von Patienten ≥ 75 Jahre und/oder < 60 kg mit Prasugrel

Im Absatz zu Patienten ≥ 75 Jahre bzw. < 60 kg (Seite 4, erster Absatz) heißt es weiter:

„Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.“

Auch hier ist sicher die „Thrombozytenaggregationshemmung“ gemeint. Wir möchten darauf hinweisen, dass die aktuell gültigen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms (mit oder ohne PCI) eine doppelte Thrombozytenaggregation fordern, sofern nicht individuell eine Kontraindikation für Thienopyridine vorliegt. Eine Aufforderung an die Ärzte zum Einsatz von ASS als Monotherapie würde somit einer Aufforderung zur suboptimalen Therapie einer lebensbedrohlichen Akuterkrankung entsprechen.

Um den Arzt bei Patienten ≥ 75 Jahre bzw. < 60 kg, die eindeutig ein erhöhtes Risiko für ein weiteres ischämisches Ereignis haben und/oder für die eine Clopidogrel-Therapie nur schlecht geeignet ist, nicht seiner letzten Therapieoption zu berauben, schlagen wir folgende Formulierung vor:

„Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregation mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen. Die 5 mg Dosis Prasugrel sollte nur bei Patienten eingesetzt werden, die ein erhöhtes Risiko für ein weiteres ischämisches Ereignis haben (d.h. Patienten, die unter Clopidogrel-Therapie eine Stentthrombose oder ein weiteres ischämisches Ereignis erlitten haben, Clopidogrel-Nonresponder (siehe Punkt 6), Diabetiker oder Patienten mit mehreren beschichteten („drug-eluting“) Stents) oder die gegen Clopidogrel allergisch sind. Der Einsatz ist bei solchen Patienten ausnahmsweise als wirtschaftlich anzusehen“.

Stellungnahme:

Laut Fachinformation kann für die genannte Patientengruppe im Allgemeinen die Anwendung von Prasugrel nicht empfohlen werden. Nur im Ausnahmefall kann die Verordnung nach einer sorgfältigen, individuellen Nutzen-Risiko Abwägung durch den verschreibenden Arzt erfolgen. Dabei soll nur eine reduzierte Dosis von 5 mg verwendet werden.

In der TRITON-Studie waren Alter > 75 Jahre und KG < 60 kg unabhängige Risikofaktoren für Blutungen (einschließlich letaler).

Dabei schien in dieser Subgruppe eine höhere systemische Exposition mit Prasugrel mit Blutungskomplikationen assoziiert zu sein. Umgekehrt wiesen Patienten mit niedriger systemischer Exposition ein vergleichbares Blutungsrisiko zu Patienten unter 75 Jahren auf. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass durch eine niedrigere Erhaltungsdosis die Blutungsrisiken reduziert werden könnten. Dies ist allerdings prospektiv nicht untersucht worden.¹⁸ Unklar bleibt auch, ob unter der herabgesetzten Erhaltungsdosis die gegenüber Clopidogrel überlegene Wirksamkeit erhalten bleibt.

Die EMA hat ausnahmsweise die Gabe einer herabgesetzten Erhaltungsdosis von 5 mg bei Patienten > 75 Jahre und KG < 60 kg im Hinblick auf das Blutungsrisiko für vertretbar gehalten. Es ist jedoch unbekannt, ob hierdurch auch ein klinischer Nutzen gegenüber Clopidogrel erzielt werden kann. Das CHMP hat die Zulassung nur unter der Voraussetzung ausgesprochen, dass weitere Studien zu Nutzen und Sicherheit in dieser Subgruppe vorgelegt werden.¹⁹ Bei nicht belegtem Nutzen kann bei dieser Patientengruppe weder ein vergleichbarer therapeutischer Nutzen von Prasugrel und Clopidogrel oder einer ASS-Monotherapie noch ein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber Clopidogrel oder einer ASS-Monotherapie festgestellt werden. Damit ist die Anwendung von Prasugrel in dieser Patientengruppe in der Regel unzweckmäßig und unwirt-

¹⁸ Fachinformation Efient®, Abschnitt 4.2: Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer 5 mg Dosis wurden nicht prospektiv untersucht.

¹⁹ EPAR Seite 39: In addition, reliable risk minimisation measures must be put in place and safety and efficacy data from clinical trials with this sub-population must be provided to the CHMP, as stated in the list of follow up measures. Adequate educational strategies prepared along with the scientific societies are to be put in place as requested by the CHMP as a condition for the safe and effective use of this medicinal product. For some patients at special risk (very elderly >75 years, patients weighing < 60 kg) dose reduction is suggested. After an LD of 60 mg, an MD of 5 mg once daily is recommended, but these patients were not adequately studied with a 5 mg maintenance dose.

schaftlich. Wie bei allen Regelungen durch die Arzneimittelrichtlinie kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt in ihrer Verordnung eingeschränkte Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V, § 16 Abs. 5 AM-RL). Dem besonderen Einzelfall wird damit Rechnung getragen.

Da Prasugrel und Clopidogrel nicht das gleiche zugelassene Indikationsspektrum haben, ist bei zulassungskonformem Einsatz für einige Patienten nur eine ASS-Monotherapie als alternative Therapieoption verfügbar z.B. medizinisch behandelte Patienten mit STEMI, für die eine thrombolytische Therapie nicht in Frage kommt. Weiterhin gibt es Patienten, für die nicht nur eine Behandlung mit Prasugrel sondern auch mit Clopidogrel unwirtschaftlich sein kann. Es ist daher sachgerecht eine ASS-Monotherapie als Alternative aufzuführen.

Beschluss:

„Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregationhemmung mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.“

Einwand 11: Patienten mit Schlaganfall / TIA in der Vorgeschichte

[...] möchten wir darauf hinweisen, dass der kardiovaskuläre Tod (präspezifizierter sekundärer Endpunkt) in dieser Patientengruppe unter Prasugrel bei nur 9 Patienten (3,4%) vs. 15 Patienten unter Clopidogrel (5,9%) auftrat, ohne dass diese numerisch tendenziell für Prasugrel günstigeren Unterschiede statistische Signifikanz erreichten ($p=0,27$; (1)).

Die Formulierung „Vor dem Hintergrund des erhöhten Schlaganfallrisikos ist Prasugrel daher für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte kontraindiziert“ unter „Risiken und Vorsichtsmaßnahmen“ (Seite 7, dritter Absatz) ist missverständlich, der Arzt könnte sie dahingehend falsch interpretieren, dass unter Prasugrel generell ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bestehe und deshalb geeigneten Patienten Prasugrel vorenthalten.

... Wir schlagen daher folgende Formulierung vor: „Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen

Patienten festgestellten erhöhten Schlaganfallrisikos gemäß Zulassung kontraindiziert“.

Stellungnahme:

Der Hinweis des Stellungnehmers, dass Prasugrel bei Patienten mit TIA / Schlaganfall in der Anamnese den kardiovaskulären Tod im Trend positiv beeinflusst hat (kardiovaskulärer Tod 9 vs 15 Patienten), ist kein statistisch bewiesener Fakt und wird dem Problem nicht gerecht, dass in dieser Subgruppe nicht nur vermehrt Schlaganfälle sondern auch vermehrt Blutungen aufgetreten sind. Folglich wird die Kontraindikation für den Einsatz von Prasugrel in dieser Patientengruppe durch die EMA nicht nur mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko sondern auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko begründet.²⁰ Dies sollte im Therapiehinweis ergänzend aufgenommen werden.

Hinsichtlich der möglicherweise missverständlichen Formulierung kann dem Stellungnehmer gefolgt werden.

Beschluss:

Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen Patienten festgestellten erhöhten Schlaganfall- und Blutungsrisikos kontraindiziert.

Einwand 12: Malignome

²⁰ EPAR Seite 47: In addition, a history of prior TIA/stroke in the all ACS population was associated with a higher risk of Non-CABG-related TIMI Major or Minor bleeding events (Prasugrel: 20/257 (7.78%) vs. clopidogrel: 10/252 (3.97%), p=0.054) and of Non-CABG-related TIMI Major Life-Threatening bleeding events (11/257 (4.28%) vs. 3/252 (1.19%), p=0.026, including fatal bleeding and symptomatic ICH) with prasugrel therapy. Regarding the fatal ICH, 2 out of 9 patients in the prasugrel group had a prior history of TIA/stroke vs 0 out of 5 patients in the clopidogrel group. The higher bleeding risk in patients with prior TIA or stroke was not associated with higher exposure during MD. Thus, patients with a prior history of TIA or stroke are contraindicated for prasugrel.

Aus der TRITON-Studie ergibt sich kein Beweis für ein erhöhtes Krebsrisiko unter Prasugrel. Daher ist der entsprechende Absatz im Kapitel „Risiken und Vorsichtsmaßnahmen“ (Seite 8) komplett zu streichen.

Stellungnahme:

Es wird nicht behauptet, dass die TRITON-Studie ein erhöhtes Krebsrisiko durch Prasugrel beweist.

Nichtsdestotrotz wurden statistisch signifikant häufiger Kolon Karzinome unter Prasugrel diagnostiziert. Während die Schlussfolgerung der EMA eindeutig war²¹, gab es im Zulassungsprozess bei der FDA Uneinigkeit darüber, wie die Zahlen zu interpretieren seien. Letzten Endes wurde es als unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen erachtet, dass Prasugrel das Krebswachstum stimulieren könne. Im Approvabel Letter der FDA wurde der Hersteller verpflichtet, im Rahmen der laufenden TRILOGY-Studie gezielt Daten zur Onkologie zu erheben.²²

Die vom Stellungnehmer dargestellte Tabelle zur Anzahl neu diagnostizierter Karzinome in der TRITON-Studie findet sich im Briefing Document des Sponsors für die FDA wieder²³. Die Klassifikation in neue oder präexistente Karzinome war zwischen FDA und Sponsor strittig. Die vom Stellungnehmer vorgelegten Zahlen waren Ergebnis einer internen Abstimmung mit der FDA im Oktober 2008. Die Analyse des FDA Reviewers Dr. Marciniak vom Dezember 2008 kommt dagegen zu einer erhöhten Rate an neu diagnostizierten Krebserkrankungen aufgrund einer anderen Zuordnung in neue oder präexistente Karzinome. Eine ausführ-

²¹ [Schlussfolgerungen der EMA \(EPAR, Seite 41\):](#)

“Colon cancer was an uncommon TEAE (0.17% with prasugrel, 0.03% with clopidogrel) that occurred with a statistically significant higher incidence (p=.013) in subjects treated with prasugrel. Of the 19 reports from the prasugrel group, 10 were diagnosed as a result of a diagnostic procedure following a gastrointestinal bleeding. On the basis of these findings, it was concluded that colon cancer was diagnosed more often in subjects treated with prasugrel due to a higher rate of bleeding associated with this therapy.”

²² www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2009/022307s000_ltr.pdf [13.3.2010]

²³ Zitat 22 des Stellungnehmers: Table 7.1, Seite 120 und Table 7.3, Seite 124

liche Diskussion findet sich im Summary Review der FDA²⁴ und in dem Cross Discipline Team Leader Review vom Juli 2009²⁵.

Summary review FDA (Seite 61):

“Two issues have been contentious: 1) the extent to which ascertainment bias played a role in creating the imbalance in malignancies, and 2) whether or not non-melanomatous skin cancers should be considered in the analyses. Non-melanomatous skin cancers have less clinical importance than other solid tumors, and were reported in excess in the clopidogrel group. When they are included in these analyses, the difference between treatment groups is unimpressive (RR = 1.19). Conversely, when non-melanomatous skin cancers are omitted from the analyses, the difference between groups can be statistically significant. These two issues are discussed in detail, below.”

Cross Discipline Team Leader Review, Juli 2009: Prasugrel-Association with Cancer, page 6 of 10

Analysis by:	Prasugrel n=6741		Clopidogrel n=6716		Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk (%)
	n	%	n	%		
Sponsor (5/9/08)						
all non-benign	100	1.48	84	1.25	1.19 (0.89, 1.58)	0.23
exclude skin	94	1.39	72	1.07	1.30 (0.96, 1.76)	0.32
Marciniak						
all non-benign	106	1.57	78	1.16	1.35 (1.01, 1.81)	0.41
exclude skin	100	1.48	66	0.98	1.51 (1.11, 2.06)	0.50

Obige Tabelle aus dem Cross Discipline Team Leader Review der FDA stellt die unterschiedlichen Ergebnisse des Sponsors und des FDA Gutachters dar.

Es wird dem Unterausschuss anheim gestellt, ob er dieses auch innerhalb der FDA kontrovers diskutierte Ergebnis aus dem Therapiehinweis streichen möchte.

Die zitierten Angaben im Therapiehinweis zur Krebsmortalität beziehen sich auf alle an Krebs verstorbenen Patienten und werden übereinstimmend bei FDA und

²⁴ www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000_SumR.pdf

Secondary Review FDA Seite 57 – 70, [13.3.2010]

²⁵ (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000_CrossR_P20.pdf,
www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000_CrossR_P21.pdf [13.3.2010])

EMA mit 21 vs 17 (0,31 % vs 0,25 %) angegeben. Die Tabelle 9 des Stellungnehmers findet sich im Briefing Dokument des Sponsors Tabelle 7.4 Seite 126. Der dort angegebene p-Wert von 0,63 spricht nicht für eine Signifikanz des Unterschiedes. Allerdings wäre auch ein signifikanter p-Wert nicht beweisend für die These einer Stimulation des Krebswachstums durch Prasugrel, da – wie ebenfalls im Briefing Dokument der FDA diskutiert – unter anderem die Studienteilnehmer zu Beginn der Studie nicht auf das Vorliegen einer Krebserkrankung hin untersucht worden sind.

Deaths due to bleeding and malignancy are addressed more fully in sections below.

Table 10: Summary of Deaths in TAAL (adapter from sponsor's Table TAAL.11.10)

	Prasugrel n=6813		Clopidogrel n=6795		delta events per 1000 patients treated (positive = favorable for prasugrel)
	n	%	n	%	
All Cause Death	188	2.76	197	2.9	1.4
Cardiovascular (component of 1° efficacy endpoint)	133	1.95	150	2.21	2.6
atherosclerotic vascular disease (excluding coronary)	0	0	3	0.04	0.4
CHF/cardiogenic shock	31	0.46	30	0.44	-0.1
related to CABG or PCI	15	0.22	16	0.24	0.2
dysrhythmia	4	0.06	7	0.1	0.4
pulmonary embolism	3	0.04	0	0	-0.4
acute MI	24	0.35	36	0.53	1.8
sudden or unwitnessed	36	0.53	42	0.62	0.9
ICH	9	0.13	5	0.07	-0.6
non-hemorrhagic stroke	5	0.07	6	0.09	0.1
other cardiovascular	6	0.09	5	0.07	-0.1
Non-Cardiovascular	55	0.81	47	0.69	-1.2
accident/trauma	4	0.06	4	0.06	0.0
hemorrhage, non-ICH	9	0.13	1	0.01	-1.2
infection	11	0.16	10	0.15	-0.1
malignancy	21	0.31	17	0.25	-0.6
suicide	3	0.04	2	0.03	-0.1
other	7	0.1	13	0.19	0.9

Seite 46 des secondary Review FDA

Obwohl die im Therapiehinweis gemachten Aussagen den Tatsachen entsprechen, könnten sie in Unkenntnis der gesamten Diskussion auch als unangemessene Betonung eines Krebsrisikos verstanden werden.

Beschluss:

Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen zwar für unwahrscheinlich jedoch nicht ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung

vorhandener Tumore stimuliert. Der Hersteller wurde verpflichtet zusätzliche Daten in laufenden Studien zu erheben.

~~Gutachter der FDA stellten in ihren Auswertungen bei Ausschluss aller nichtmelanotischen Hauttumore eine Zunahme neu diagnostizierter Malignome fest[5]. Auch die Krebssterblichkeit war unter Prasugrel etwas höher (0,31 % vs. 0,25%,)~~

Einwand 13: Korrektur der Angabe der Studienlänge von TRITON

Der Stellungnehmer wünscht eine Änderung zur Angabe der Studiendauer, welche folgendermaßen berichtet wird:

„Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt ...“

Korrekt sei die Angabe von 14,5 Monaten.

Stellungnahme:

Die TRITON-Studie war Ereignis getrieben. Laut Publikation des Studiendesigns war eine Studiendauer bis zum Erreichen von mindestens 875 Ereignissen des primären Endpunktes in der NSTEMI-Gruppe und eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten im Median geplant. Die maximale Studiendauer war mit 450 + 14 Tage vorgegeben²⁶.

Erreicht wurden 1034 Ereignisse in der NSTEMI-Gruppe sowie eine mediane Beobachtungsdauer von 450 Tagen bzw. eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 380 Tagen.²⁷ Dies entspricht einer medianen Behandlungsdauer von 14,5 Monaten und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,5 Monaten.

²⁶ Wiviott SD et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators, Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), Am Heart J. 2006; 152:627-635

²⁷ Clinical Review der FDA-Gutachterin Karen Hicks Seite 97

Beschluss:

„Nach einer ~~durchschnittlichen~~—medianen Behandlungsdauer von ~~12,5~~ 14,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt ...“