

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
16 april 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2926420

Datum
3 augustus 2009

Ons kenmerk
PAK/29077833

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/20: prasugrel (Efient®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 16 april heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot prasugrel (Efient®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij tref u aan in het CFH-rapport 09/20 dat als bijlage is toegevoegd.

Prasugrel is in de handel in de vorm van filmomhulde tabletten met 5 of 10 mg actieve stof per tablet.

Prasugrel, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Ter preventie van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom is prasugrel therapeutisch gelijkwaardig aan clopidogrel.

Volgens CFH rapport 09/20 kunnen prasugrel en clopidogrel als onderling vervangbaar worden beschouwd en het verdient aanbeveling deze producten onder te brengen in één cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. De standaarddosis van prasugrel is 10 mg per dag.

Wij wijzen u er op dat voor de aanspraak op clopidogrel nadere voorwaarden van kracht zijn. Het CVZ adviseert u om die nadere voorwaarden ook van toepassing te verklaren op prasugrel. Hierbij wijst het CVZ u er wellicht ten overvloede op dat het geregistreerde indicatiegebied van clopidogrel momenteel breder is dan dat van prasugrel.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/20

prasugrel (Efient®)

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 27
juli 2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29061617

Afdeling

Pakket

Auteur

mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8523

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	prasugrel (Efient®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 16 april 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Efient®

1. Inleiding

In de brief van 16 april 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over prasugrel (Efient®).

2. prasugrel (Efient®)

Samenstelling

Prasugrel, filmomhulde tablet 5 of 10 mg.

Geregistreerde indicatie

In combinatie met acetylsalicylzuur: preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris, myocardinfarct zonder ST-elevatie of myocardinfarct met ST-elevatie) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie ondergaan.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Prasugrel is onderling vervangbaar met clopidogrel en kan worden geclusterd in groep 0B01ACDO V.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Daarom is prasugrel vergeleken met clopidogrel. Details hierover zijn te lezen in het betreffende Farmacotherapeutisch rapport.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Van prasugrel staat het indicatiegebied hierboven beschreven.

Clopidogrel is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij:

- (a) Patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (...), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (...) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- (b) Patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:
 - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (...), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
 - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

Het geregistreerde indicatiegebied voor clopidogrel is momenteel dus breder dan dat van prasugrel. De voornaamste toepassing van clopidogrel is in combinatie met acetylsalicylzuur bij patiënten met acuut coronair syndroom en bij patiënten die een percutane coronaire interventie hebben ondergaan. In genoemde situaties voorkomt de combinatie

atherosclerotische complicaties en sterfte beter dan acetylsalicylzuur alleen. Clopidogrel vormt bij de secundaire preventie van patiënten met klinisch manifest coronairlijden geen eerste keus; het is een alternatief indien niet behandeld kan worden met acetylsalicylzuur. Het indicatiegebied van prasugrel wordt in de nabije toekomst mogelijk uitgebreid, aangezien er nu een groot fase-3-onderzoek loopt naar de effectiviteit en de veiligheid van prasugrel versus clopidogrel bij patiënten die recent onstabiele angina pectoris of een hartinfarct zonder ST-elevatie hebben gehad en die medisch behandeld zullen worden, anders dan met dotteren of een bypassoperatie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00699998).

Conclusie: het indicatiegebied van prasugrel is gelijksoortig aan dat van clopidogrel.

Gelijke toedieningsweg

Beide middelen worden oraal ingenomen.
Conclusie: de middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide middelen zijn bestemd voor volwassen patiënten.
Conclusie: de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Prasugrel is therapeutisch gelijkwaardig aan clopidogrel. De effectiviteit van prasugrel is in een direct vergelijkend onderzoek groter dan die van clopidogrel, maar gebruik gaat tevens gepaard met een grotere kans op (ernstige) bloedingen.
Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Prasugrel en clopidogrel zijn onderling vervangbaar voor de indicatie 'preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergaan'.

2.a.5. Standaarddosering

Voor prasugrel is een DDD van 10 mg vastgesteld. Prasugrel wordt in een eenmalige oplaaddosis van 60 mg gegeven, waarna wordt overgegaan op een onderhoudsdosering van 10 mg 1 dd gedurende = 12 maanden (in combinatie met acetylsalicylzuur 75-325 mg/dag). Als standaarddosering kan 10 mg/dag worden aangehouden.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Prasugrel kan worden geclusterd met clopidogrel.

3. Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen kan prasugrel als onderling vervangbaar worden beschouwd met clopidogrel en in een cluster worden geplaatst op bijlage 1A (groep OB01ACDO V) met een standaarddosering van 10 mg/dag.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport prasugrel (Efient®) bij de indicatie 'preventie van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom'

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel prasugrel (Efient®) als filmomhulde tablet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde in de preventie van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom, is prasugrel vergeleken met clopidogrel. Hierbij is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

Effectiviteit. Gebruik van prasugrel gaat gepaard met een kleinere kans op atherotrombotische complicaties dan clopidogrel.

Bijwerkingen. Gebruik van prasugrel gaat gepaard met een grotere kans op (ernstige) bloedingen dan clopidogrel.

Ervaring. De ervaring met prasugrel is beperkt en die met clopidogrel ruim.

Toepasbaarheid. Prasugrel is minder breed toepasbaar dan clopidogrel.

Gebruiksgemak. Prasugrel is even gemakkelijk in het gebruik als clopidogrel.

Eindconclusie therapeutische waarde

Ter preventie van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom is prasugrel therapeutisch gelijkwaardig aan clopidogrel.

2. Inleiding

Geneesmiddel	prasugrel (Efient)
Samenstelling	prasugrel 5 of 10 mg per filmomhulde tablet
Geregistreerde indicatie	"[Prasugrel] gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris [UA], myocardinfarct zonder STElevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met STElevatie [STEMI]) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan."
Dosering	Eenmalige oplaaddosis van 60 mg, vervolgens onderhoudsdosering van 10 mg 1 dd gedurende = 12 maanden. Daarnaast acetylsalicylzuur 75-325 mg per dag.
Werkingsmechanisme	Prasugrel remt bloedplaatjesactivatie en -aggregatie doordat de actieve metaboliet van prasugrel een onomkeerbare binding aangaat met de P2Y12-klasse van ADP-receptoren op bloedplaatjes. Omdat bloedplaatjes een rol spelen in de initiatie en ontwikkeling van trombotische complicaties van atherosclerotische ziekte, kan remming van de bloedplaatjesfunctie leiden tot verlaging van het percentage cardiovasculaire voorvallen als overlijden, myocardinfarct of CVA.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie FK-bijlage).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Prevalentie. Het aantal patiënten dat in Nederland een percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom ondergaat, is naar schatting circa 30.000 per jaar.¹

Ernst. Wanneer een patiënt wegens acuut coronair syndroom is behandeld met een percutane coronaire interventie, heeft diegene een verhoogde kans op atherotrombose in het gedotterde of een ander bloedvat, en daarmee op een al dan niet fataal hart- of herseninfarct.

Pathogenese. Atherotrombotische complicaties na een percutane coronaire interventie ontstaan als trombocyten plakken aan een beschadigde vaatwand, na rupturering van een atherosclerotische plak. Trombocytenaggregatie leidt tot thrombusvorming als gevolg van stimulering van de trombocyten door agonisten zoals tromboxaan A2 en adenosinedifosfaat (ADP), en uiteindelijk als gevolg van activatie van Gp-IIb/IIIa-receptoren op de trombocytenmembraan. De thrombus kan ter plaatse complicaties geven of, na loslating, elders in het lichaam.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Behandeling. Na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom bestaat de aanbevolen medicatie ter preventie van atherotrombotische complicaties uit acetylsalicylzuur = 100 mg/dag levenslang en clopidogrel 75 mg/dag gedurende 1 jaar (langer bij verhoogde trombosekans of als stenttrombose fataal zal zijn, en korter bij een verhoogde bloedingskans).² Beide middelen remmen trombocytenactivatie en -aggregatie. Acetylsalicylzuur remt het trombocytenenzym cyclo-oxygenase en daardoor de aanmaak van trombocytenactivator tromboxaan A2. Clopidogrel (dwz de actieve metaboliet ervan) remt de binding van ADP aan de trombocyt en daardoor de ADP-afhankelijke activering van het GPIIb-IIIa-complex op de trombocytenmembraan, de laatste stap in de plaatjesaggregatie.

Vergelijkende behandeling. In dit rapport wordt prasugrel-acetylsalicylzuur vergeleken met clopidogrel-acetylsalicylzuur, omdat deze combinatie de aanbevolen tromboprotectieve behandeling is voor de betreffende patiëntengroep.²

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 4 juni 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'prasugrel', 'clopidogrel', 'acute coronary syndrome' en 'percutaneous coronary intervention'; limits: humans, meta-analysis, practice guideline, randomized controlled trial, clinical trial, phase III, clinical trial, phase IV. Ook is gezocht op 'triton-timi 38'. Er werden geen publicaties gevonden over klinische trials die nog niet in het dossier aanwezig waren.

In de beoordeling is alleen gebruik gemaakt van de publicaties over de belangrijkste uitkomstmaten in de hele patiëntengroep.³⁻⁵ Er is dus geen gebruik gemaakt van de daaropvolgende publicaties over subgroepen met diabetes mellitus,⁶ coronaire stents,⁷ hartinfarct met ST-elevatie,⁸ of met als uitkomstmaat 'meerdere cardiovasculaire events'.⁹ Ook de studie over de relatieve bijdragen van de oplaaddosis en de onderhoudsdosis bleef buiten beschouwing.¹⁰

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van prasugrel is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Criteria

Acceptabele primaire uitkomstmaten in onderzoek naar geneesmiddelen ter preventie van cardiovasculaire ziekte zijn niet alleen 'overlijden ongeacht de doodsoorzaak' en 'cardiovasculair

overlijden', maar ook samengestelde uitkomstmaten die niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen omvatten.¹¹ In het laatste geval dienen de afzonderlijke componenten ook apart geanalyseerd te worden.¹²

Onderzoek

Prasugrel en clopidogrel zijn met elkaar vergeleken in een groep patiënten die percutane coronaire interventie ondergingen wegens acuut coronair syndroom, in 1 gerandomiseerde, dubbelblinde studie (studienaam: TRITON-TIMI-38).^{4,5}

Patiëntkenmerken, uitkomstmaten en onderzoeksresultaten staan vermeld in tabel 1 en 2. De statistische analyse werd verricht volgens het 'intention to treat'-principe. De mediane behandelduur was 14,5 maanden. De follow-upduur was minimaal 6 maanden.

Tabel 1. Patiëntkenmerken in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar secundaire preventie met prasugrel of clopidogrel bij patiënten die percutane coronaire interventie ondergingen wegens acuut coronair syndroom⁴

	<i>prasugrel</i> (n = 6813)	<i>clopidogrel</i> (n = 6795)
man-vrouwratio	75:25	73:27
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	61 (11)	61 (11)
percentage patiënten met:		
onstabiele angina pectoris of non-ST-elevatie-hartinfarct	74	74
hartinfarct met ST-elevatie	26	26

Uit het onderzoek bleek dat gebruik van prasugrel gepaard ging met een absolute risicoreductie van circa 2% en een relatieve risicoreductie van circa 20% (zie tabel 2). Het verschil bestond vooral uit een lagere frequentie van hartinfarcten (fatale en niet-fatale), was al in de eerste maand na de percutane interventie aanwezig en gold zowel voor patiënten met onstabiele angina pectoris of een hartinfarct zonder ST-elevatie als voor patiënten met een ST-elevatie-hartinfarct. Er was geen statistisch significant verschil in de uitkomstmaat 'overlijden ongeacht de oorzaak'.

Tabel 2. Trombose na secundaire preventie met prasugrel of clopidogrel gedurende mediaan 14,5 maanden bij 13.608 patiënten die percutane coronaire interventie ondergingen wegens acuut coronair syndroom^{4*}

	% patiënten		p	hazardratio (95%-BI)
	<i>prasugrel</i> (n = 6813)	<i>clopidogrel</i> (n = 6795)		
primaire uitkomstmaat				
cardiovasculair overlijden of niet-fataal hart- of herseninfarct†	9,9	12,1	< 0,001	0,81 (0,73-0,90)
onderverdeling in afzonderlijke componenten:				
cardiovasculair overlijden	2,1	2,4	0,31	0,89 (0,70-1,12)
niet-fataal hartinfarct	7,3	9,5	< 0,001	0,76 (0,67-0,85)
niet-fataal herseninfarct	1,0	1,0	0,93	1,02 (0,71-1,45)
secundaire uitkomstmaten				
overlijden of niet-fataal hart- of herseninfarct	10,7	12,7	< 0,001	0,83 (0,75-0,92)
cardiovasculair overlijden, niet-fataal hart- of herseninfarct of heropname wegens cardiaal ischemisch event	12,3	14,6	< 0,001	0,84 (0,76-0,92)
overlijden ongeacht de oorzaak	3,0	3,2	0,64	0,95 (0,78-1,16)
stenttrombose (n = 6422 resp. 6422)	1,1	2,4	< 0,001	0,49 (0,36-0,64)

*Doseringen: prasugrel 60 mg oplaaddosis en daarna 10 mg/dag; clopidogrel 300 mg oplaaddosis en daarna 75 mg/dag. Alle patiënten kregen ook acetylsalicylzuur 75-325 mg/dag.

†Resultaten naar hartaandoening: onstabiele angina pectoris of non-ST-elevatie-hartinfarct (n = 10.074): hazard ratio = 0,82 (95%-BI: 0,73-0,93); hartinfarct met ST-elevatie (n = 3534): hazard ratio = 0,79 (95%-BI: 0,65-0,97).

Discussie

zie Discussie onder het kopje 'Bijwerkingen'.

Conclusie

Gebruik van prasugrel gaat gepaard met een kleinere kans op atherotrombotische complicaties dan clopidogrel.

4.b. Bijwerkingen

De bijwerkingen van prasugrel zijn ook onderzocht in de genoemde trial.^{4,5} Geanalyseerd zijn de gegevens van de gerandomiseerde patiënten met tenminste 1 dosering en daarna tenminste 1 contact met de onderzoeker. Voor prasugrel waren er gegevens van 6741 patiënten. De mediane behandelduur was 14,5 maanden. Er waren 5802 patiënten langer dan 6 maanden behandeld en 4136 langer dan 1 jaar.

Ongewenste voorvallen (vooral bloedingen) leidden tot staken van het onderzoeksmiddel bij 7,2% van de 6741 patiënten die prasugrel gebruikten en 6,3% van de 6716 patiënten met clopidogrel (p = niet vermeld).⁵

Grote en kleine bloedingen deden zich vaker voor bij gebruik van prasugrel dan bij gebruik van clopidogrel (tabel 3).⁴ De bloedingen ontstonden veelal 'spontaan', zonder relatie met trauma, instrumentatie of operatie. De meest voorkomende lokatie van een spontane bloeding was het maagdarmkanaal (2,4 versus 1,8%; p = 0,03).

Andere bijwerkingen deden zich in beide onderzoeksgroepen even vaak voor (22,5 versus 22,8%; p = 0,52) en leidden even vaak tot het staken van de onderzoeksmedicatie (4,7 versus 5,0%; p = 0,37). Het ging daarbij om onder andere trombocytopenie en neutropenie.⁴

Tabel 3. Bloedingen na secundaire preventie met prasugrel of clopidogrel gedurende mediaan 14,5 maanden bij 13.608 patiënten die percutane coronaire interventie ondergingen wegens acuut coronair syndroom^{4*}

	% patiënten		p	hazard ratio (95%-BI)
	prasugrel (n = 6741)	clopidogrel (n = 6716)		
grote bloeding, niet gerelateerd aan bypass-operatie	2,4	1,8	0,03	1,32 (1,03-1,68)
levensbedreigend	1,4	0,9	0,01	1,52 (1,08-2,13)
fataal	0,4	0,1	0,002	4,19 (1,58-11,11)
niet fataal	1,1	0,9	0,23	1,25 (0,87-1,81)
intracraniaal	0,3	0,3	0,74	1,12 (0,58-2,15)
grote bloeding, gerelateerd aan bypass-operatie	13,4	3,2	< 0,001	4,73 (1,90-11,82)
grote of kleine bloeding	5,0	3,8	0,002	1,31 (1,11-1,56)
bloedtransfusie nodig	4,0	3,0	< 0,001	1,34 (1,11-1,63)

Discussie Effectiviteit en bijwerkingen

Risicogroepen. Uit een niet-geplande post-hoc-analyse van de onderzoeksgegevens bleek dat er 3 groepen patiënten waren met minder effectiviteit van prasugrel en een hoger bloedingsrisico, namelijk degenen met een beroerte of een TIA in de voorgeschiedenis, een leeftijd = 75 jaar of met een lichaamsgewicht < 60 kg.⁴ In de patiëntengroep zonder deze risicofactoren was er een gunstig netto-effect van prasugrelgebruik t.o.v. clopidogrelgebruik (n = 5421 resp. 5383; hazard ratio: 0,80; 95%-BI: 0,71-0,89; p < 0,001), doordat bij hen prasugrel wel effectiever was, maar niet leidde tot statistisch significant meer bloedingen. Zo kan uit subgroepanalyses blijken welke patiëntengroepen meer baat hebben bij prasugrel en welke bij clopidogrel.⁶⁻⁸

'Slow metabolizers.' Er zijn aanwijzingen voor een verminderde effectiviteit van clopidogrel bij patiënten die het middel niet volledig kunnen omzetten door een verminderd actief cytochroom-P450(CYP)-enzymstelsel.¹³ Hoewel prasugrel ook een prodrug is dat omzetting door het CYP-enzymstelsel nodig heeft, is voor dit middel geen correlatie aangetoond bij patiënten met een verminderd actief enzymstelsel.¹⁴ De verklaring voor het verschil tussen prasugrel en clopidogrel is terug te brengen naar verschillen in de metabolisatie.

Prasugrel kan gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen en ook met geneesmiddelen die de activiteit van deze enzymen induceren of remmen.

Protonpompremmers. Protonpompremmers kunnen de werking van clopidogrel negatief beïnvloeden, waarschijnlijk via remming van CYP2C19. Vooralsnog wordt gelijktijdig gebruik van clopidogrel en protonpompremmers niet aangeraden, tenzij de arts de combinatie noodzakelijk vindt.^{15 16} Prasugrel kan wel gelijktijdig worden toegediend met protonpompremmers (1B-tekst).

Conclusie Bijwerkingen

Gebruik van prasugrel gaat gepaard met een grotere kans op (ernstige) bloedingen dan clopidogrel.

4.c. Ervaring

De Europese handelsvergunning voor prasugrel is afgegeven in februari 2009 en die voor clopidogrel in juli 1998.

Volgens opgave van de fabrikant van prasugrel is de veiligheid ervan door EMEA geëvalueerd onder 8656 patiënten.

Conclusie

De ervaring met prasugrel is beperkt en die met clopidogrel ruim.

4.d. Toepasbaarheid

Prasugrel en clopidogrel komen overeen wat betreft contra-indicaties, het al dan niet toepasbaar zijn bij specifieke groepen (leeftijd < 18 jaar, gestoorde lever- of nierfunctie, zwangere of zogende vrouwen) en interacties met andere geneesmiddelen (tabel 4).

Er is ook een verschil: bij patiënten met een leeftijd = 75 jaar of een lichaamsgewicht < 60 kg is voor prasugrel wel en voor clopidogrel geen aanpassing van de onderhoudsdosering noodzakelijk.

Tabel 4. Toepasbaarheid van prasugrel en clopidogrel (letterlijke passages uit de 1B-teksten)^{14,17}

	<i>prasugrel</i>	<i>clopidogrel</i>	<i>relevant verschil</i>
contra-indicaties			
	- ernstige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse C) - actieve pathologische bloedingen - voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of transient ischaemic attack	- ernstige leverfunctiestoornis - bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding	nee
specifieke groepen			
leeftijd < 18 jaar	- niet aanbevolen vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid	- veiligheid en werkzaamheid niet bewezen	nee
leeftijd = 75 jaar	- niet aanbevolen. Indien toch noodzakelijk, dan met een lagere onderhoudsdosis van 5 mg/dag vanwege verhoogde kans op bloedingen en hogere blootstelling aan de actieve metaboliet van prasugrel. Er zijn geen klinische gegevens over de veiligheid van 5 mg/dag bij deze patiëntengroep.	[niet vermeld]	ja
lichaamsgewicht < 60 kg	- na de oplaaddosis van 60 mg doorgaan met onderhoudsdosering van 5 mg 1 dd (i.p.v. 10 mg) vanwege een verhoogde blootstelling aan de actieve metaboliet van prasugrel en een verhoogd risico op bloedingen, in vergelijking met patiënten = 60 kg. Werkzaamheid en veiligheid van de dosis van 5 mg zijn niet prospectief beoordeeld.	[niet vermeld]	ja
gestoorde leverfunctie	- beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met een licht of matig gestoorde leverfunctie - geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (Child Pughklasse A en B)	- beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met een matige leverziekte die bloedingsdiathesen kunnen hebben	nee
gestoorde nierfunctie	- beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met een gestoorde nierfunctie - geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie	- beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met een nierfunctiestoornis	nee
zwangeren	- alleen als het mogelijke voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt	- beter om tijdens de zwangerschap geen clopidogrel te gebruiken	nee
vrouwen die borstvoeding geven	- gebruik van prasugrel niet aanbevolen	- borstvoeding mag tijdens de behandeling niet voortgezet worden	nee
interacties			
orale anticoagulantia	- voorzichtigheid geboden vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico	- niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen	nee
NSAID's (waaronder COX-2-remmers)	- voorzichtigheid geboden vanwege de kans op een verhoogd bloedingsrisico	- voorzichtigheid geboden vanwege de kans op gastro-intestinale bloedingen	nee

Conclusie

Prasugrel is minder breed toepasbaar dan clopidogrel.

4.e. Gebruiksgemak

Zowel prasugrel als clopidogrel wordt oraal ingenomen, 1 maal daags, met of zonder voedsel.

Conclusie

Prasugrel is even gemakkelijk in het gebruik als clopidogrel.

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van prasugrel

5.a. Claim van de fabrikant

“Prasugrel is onderling vervangbaar met clopidogrel en kan daarom samen geclusterd worden in groep 0B01ACDO V.”

5.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Prasugrel is effectiever dan clopidogrel in het voorkomen van atherotrombotische complicaties na percutane coronaire interventie wegens acuut coronair syndroom, maar het geeft ook een grotere kans op bloedingen. Uit post-hoc analyse kwam naar voren dat deze grotere kans op bloedingen met name bij bepaalde risicogroepen optrad, te weten patiënten met een beroerte of een TIA in de voorgeschiedenis, een leeftijd van = 75 jaar of met een lichaamsgewicht < 60 kg. Clustering wordt besproken in het betreffende CFH-rapport.

6. CFH-advies

Wanneer een patiënt wegens acuut coronair syndroom (onstabiele angina pectoris, of een hartinfarct met of zonder ST-elevatie) is behandeld met een percutane coronaire interventie, bestaat de in richtlijnen aanbevolen medicatie ter preventie van atherotrombotische complicaties uit acetylsalicylzuur = 100 mg/dag levenslang en clopidogrel 75 mg/dag gedurende 1 jaar. Prasugrel is effectiever dan clopidogrel in het voorkomen van de atherotrombotische complicaties, maar geeft ook een grotere kans op bloedingen, met name bij risicogroepen (bijv. leeftijd = 75 jaar, lichaamsgewicht < 60 kg). De CFH geeft de voorkeur aan clopidogrel op grond van de grotere ervaring die daarmee is opgedaan.

7. Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Bijzondere interventies aan het hart. Publicatienr. 2007/01. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
- 2 Richtlijn ‘Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose’. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2008.
- 3 Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al.; 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;152:627-35.
- 4 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
- 5 European assessment report (EPAR) for Efient. Londen: EMEA; 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/H-984-en6.pdf.
- 6 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. 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;118:1626-36.
- 7 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet 2008;371(9621):1353-63.
- 8 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373(9665):723-31.
- 9 Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. 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;29:2473-9.
- 10 Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:2028-33.

29054723 prasugrel (Efient®)

- 11 Committee for medicinal products for human use. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention. Londen: EMEA; 2008. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/31189007enfin.pdf.
- 12 Committee for medicinal products for human use. Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. Londen: EMEA; 2002. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/090899en.pdf.
13. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? Thromb Res 2007;120:311-21.
- 14 www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/H-984-Annex-nl.pdf.
- 15 www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/20090603-Standpunt-CHMP-en-CBG-over-interactie-clopidogrel-met-protonpomprenners/default.htm.
- 16 www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/H-174-PI-nl.pdf.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 juli 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4C20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.