

Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ticagrelor

Vom 15. Dezember 2011

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	9
5.	Anhang	26
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
2.2	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	49
2.	Ergänzende Information zur mündlichen Anhörung	51
3.	Ablauf der mündlichen Anhörung	53
4.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54
5.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	55

6.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	56
6.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	56
6.2	Stellungnahme der AkdÄ	113
6.3	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	130
6.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie	151
6.5	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	158
6.6	Stellungnahme LKP/Nationale Prüfarzte der PLATO Studie Deutschland	179
6.7	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	192
6.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG	205
6.9	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	212
6.10	Stellungnahme Professor Dr. Dr. Strech, Medizinische Hochschule Hannover	232
6.11	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	243
7.	Auswertung der mündlichen Anhörung	272
D.	Anlagen	274
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	274
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	317

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das IQWiG mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zum Wirkstoff Ticagrelor wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs.1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum 1. Juli 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ticagrelor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5.Kapitel, § 5 Abs.7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A wurde in diesem Verfahren nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung in folgenden Punkten zu einer von der Nutzenbewertung abweichenden Bewertung hinsichtlich der Feststellung eines Zusatznutzens gelangt:

- Aus der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Ergebnissicherheit Hinweis für einen Zusatznutzen beim Endpunkt Myokardinfarkt resultiert unter Berücksichtigung der vom Stellungnehmer eingereichten Daten zu symptomatischen Myokardinfarkten die Ergebnissicherheit Beleg für einen Zusatznutzen.
- In der Indikation STEMI mit perkutaner Koronarintervention wird für die Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel infrage kommen, ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. In dieser Indikation wird darüber hinaus auch für Patienten mit trans-

itorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ticagrelor wie folgt bewertet:

Für die instabile Angina pectoris (IA) und den Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für die Indikation STEMI mit perkutaner Koronarintervention ist kein Zusatznutzen belegt mit Ausnahmen sowohl für die Gruppe der Patienten über 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen, als auch für Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese. Für diese beiden Gruppen wurde jeweils ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Für die Indikationen STEMI, medikamentös behandelt und STEMI mit aortokoronarer Bypass-Operation ist kein Zusatznutzen belegt.

3. Verfahrensablauf

Der Wirkstoff Ticagrelor wurde am 1. Januar 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH hat am 23. Dezember 2010 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Darüber hinaus wurde das IQWiG mit diesem Beschluss auch mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor nach Einreichung des überarbeiteten Dossiers beauftragt.

Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 23. Dezember 2010 eingereichten Dossiers fand am 18. März 2011 statt.

Die Firma AstraZeneca hat mit Datum vom 2. Februar 2011, eingegangen am 4. Februar 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter ande-

rem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand ebenfalls am 18. März 2011 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. März 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Ein überarbeitetes Dossier wurde am 10. Juni 2011 beim G-BA eingereicht, zu dem nach 5. Kapitel § 11 der Verfahrensordnung eine formale Vorprüfung vorgenommen wurde. Das abschließende Dossier wurde am 1. Juli 2011 eingereicht.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2011 übermittelt und am 4. Oktober 2011 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 25. Oktober 2011.

Die mündliche Anhörung fand am 17. November 2011 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 30. November 2011 sowie abschließend in den Sitzungen der AG § 35a am 7. und 8. Dezember 2011 und des Unterausschusses am 13. Dezember 2011 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2011 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	11. Januar 2011	Beratung und Konsentierung einer Beschlussempfehlung zur Beauftragung des IQWiG

Plenum	20. Januar 2011	Beschluss über die Beauftragung des IQWiG mit der Mitberatung über Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers nach § 10 AM-NutzenV und der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor nach § 35a Abs. 2 SGB V
AG § 35a	16. Februar 2011 3. März 2011	Beratung über die Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	8. März 2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung, Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. März 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers für das Beratungsgespräch nach § 10 AM-NutzenV
AG § 35a	18. Oktober 2011 2. November 2011	Beratung über die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Ticagrelor
UA Arzneimittel	13. Oktober 2011	Beratung über die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Ticagrelor
UA Arzneimittel	3. November 2011	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
UA Arzneimittel	17. November 2011	Durchführung der mündlichen Anhörung
UA Arzneimittel	30. November 2011	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und erste Vorbereitung einer Beschlussvorlage; Beauftragung der AG 35a mit der Fertigstellung der Beschlussvorlage zur Weiterleitung für die Sitzung des Plenums am 15. Dezember 2011
AG § 35a	7. Dezember 2011 8. Dezember 2011	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Fertigstellung der Beschlussvorlage
UA Arzneimittel	13. Dezember 2011	Erneute Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2011	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

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

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arznei- mitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ticagrelor

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2011 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 20. Oktober 2011 (BAnz. S. 4041), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ticagrelor wie folgt ergänzt:

Ticagrelor

Beschluss vom: 15. Dezember 2011
In Kraft getreten am: 20.01.2012
BAnz. 2012 Nr. 11; 19.01.2012, S. 254

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Instabile Angina pectoris (IA) / Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	<u>Effektschätzer [95%-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel</u>	<u>Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel / absolute Risikoreduktion (ARR)²</u>	<u>p-Wert</u>
Mortalität			
Gesamtmortalität	HR 0,73 [0,60; 0,89]	3,8 % vs. 5,3 % ARR = 1,5 %	p = 0,0022
Kardiovaskuläre Mortalität	HR 0,70 [0,56; 0,87]	3,1 % vs. 4,6 % ARR = 1,5 %	p = 0,0012
Morbidität			
Myokardinfarkt	HR 0,78 [0,65; 0,94]	4,8 % vs. 6,1 % ARR = 1,3 %	p = 0,0081
Schlaganfall	HR 1,00 [0,70; 1,44]	1,3 % vs. 1,4 %	p = 0,9914
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Schwere Blutungsereignisse	HR 1,07 [0,95; 1,20]	13 % vs. 12,3 %	p = 0,2742
Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse	HR 1,09 [0,93; 1,29]	6,6 % vs. 6,2 %	p = 0,2891
Dyspnoe	RR ³ 0,55 [0,49; 0,62]	14,0 % vs. 7,7 %	p < 0,001

	<u>Effektschätzer [95%-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel</u>	<u>Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel / absolute Risikoreduktion (ARR)²</u>	<u>p-Wert</u>
	umgedrehte Effektrichtung	ARR = - 6,3 %	
Bradykardie	RR ³ 0,79 [0,65; 0,97] umgedrehte Effektrichtung	4,4 % vs. 3,5 % ARR = - 0,9 %	p = 0,02
UE	RR ³ 0,95 [0,92; 0,97] umgedrehte Effektrichtung	72,3 % vs. 68,6 % ARR = - 3,7 %	p < 0,001
SUE	RR ³ 1,01 [0,93; 1,09] umgedrehte Effektrichtung	19,7 % vs. 19,8 %	p = 0,88
Abbruch wegen UE	RR ³ 0,7 [0,60; 0,81] umgedrehte Effektrichtung	8,2 % vs. 5,7 % ARR = - 2,5 %	p < 0,001

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 25; Daten zum Endpunkt Myokardinfarkt aus schriftlichem Stellungnahmeverfahren

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Clopidogrel + ASS

³ Ereignisanteil Clopidogrel vs. Ticagrelor, siehe Erläuterungen in der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 26

b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt

c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Prasugrel +

ASS: kein Zusatznutzen belegt

Ausnahmen

- Patienten \geq 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-

Monotherapie: kein Zusatznutzen belegt

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit instabiler Angina pectoris (IA) / Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)

Anzahl: 181.000 bis 221.000

b) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:

Anzahl: 17.000 bis 21.000

- c) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und perkutaner Koronarintervention:

Anzahl: 45.000 bis 55.000

Anzahl der Patienten \geq 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: 10-25 % der Patienten mit STEMI und perkutaner Koronarintervention

- d) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und aortokoronarer Bypass-Operation:

Anzahl: 5.000 bis 6.000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe: 12. Dezember 2011)

- a) Instabile Angina pectoris (IA) / Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

+ ASS	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Clopidogrel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor	90 mg	100	730
+ ASS	100 mg	100	365
Clopidogrel	75 mg	100	365
+ ASS	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 €

		Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16 %)
Clopidogrel ²	38,41 €	35,03 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V: 1,33 € (6 %)
ASS ³	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5 %) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10 %)

¹ jeweils größte Packung

² günstigstes Generikum

³ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 x nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 x Bestimmung der Kreatinin-clearance	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1092 €
Clopidogrel + ASS	139 €

b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor + ASS	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Clopidogrel + ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	28	28
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate, bei Clopidogrel bis zu 28 Tage aufgrund der Regelung in Anlage III Nr. 21a AM-RL

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der	Wirkstärke	Menge pro Pa-	Jahresdurchschnittsverbrauch
-----------------	------------	---------------	------------------------------

Therapie	(mg)	ckung (Tabletten) ¹	(Tabletten)
Ticagrelor	90 mg	100	730
+ ASS	100 mg	100	365
Clopidogrel	75 mg	28	28
+ ASS	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung, bei Clopidogrel kleinste Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16 %)
Clopidogrel ²	16,23 €	13,89 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V: 0,29 € (6 %)
ASS ³	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5 %) Rabatt nach 130a Absatz 3b

		SGB V: 0,14 € (10 %)
--	--	----------------------

¹ jeweils größte Packung, bei Clopidogrel kleinste Packung

² günstigstes Generikum

³ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 x nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 x Bestimmung der Kreatininclearance	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1092 €
Clopidogrel + ASS	25 €

c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro
--------------------------	------------------	---------------------	--------------------------------	---------------------------------

		pro Patient pro Jahr	(Tage) ¹	Jahr ²
Ticagrelor + ASS	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prasugrel + ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Pa- ckung (Tablet- ten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor + ASS	90 mg	100	730
	100 mg	100	365
Prasugrel + ASS	10 mg ²	98	365
	5 mg ³	98	365
	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung

² Erhaltungsdosis 10 mg

³ reduzierte Erhaltungsdosis 5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16 %)
Prasugrel (Efient)	286,25 € ³	249,86 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 34,34 € (16 %)
ASS ²	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5 %) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10 %)

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Preis gilt für 10 mg und 5 mg Wirkstärke

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der	1 x nach dem ers-	5 x Bestimmung der	0,80 €

	Nierenfunktion	ten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	Kreatininclearance	
--	----------------	---	--------------------	--

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1092 €
Prasugrel + ASS	942 €

d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor + ASS	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
ASS-Monotherapie	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor	90 mg	100	730
+ ASS	100 mg	100	365
ASS-Monotherapie	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16 %)
ASS ²	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5 %) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10 %)

--	--	--

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 x nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 x Bestimmung der Kreatinin-clearance	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1092 €
ASS-Monotherapie	11 €

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer 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 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 11 (S. 254) vom 19.01.2012



Bundesministerium für Gesundheit

[1340 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ticagrelor**

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2011 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 20. Oktober 2011 (BAnz. S. 4041), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ticagrelor wie folgt ergänzt:

Ticagrelor

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätze [95 %-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel	Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel/absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Mortalität			
Gesamt mortalität	HR 0,73 [0,60; 0,89]	3,8 % vs. 5,3 % ARR = 1,5 %	p = 0,0022
Kardiovaskuläre Mortalität	HR 0,70 [0,56; 0,87]	3,1 % vs. 4,6 % ARR = 1,5 %	p = 0,0012

	Effektschätzer [95%-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel	Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel/absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Morbidität			
Myokardinfarkt	HR 0,78 [0,65; 0,94]	4,8 % vs. 6,1 % ARR = 1,3 %	p = 0,0081
Schlaganfall	HR 1,00 [0,70; 1,44]	1,3 % vs. 1,4 %	p = 0,9914
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Schwere Blutungsereignisse	HR 1,07 [0,95; 1,20]	13 % vs. 12,3 %	p = 0,2742
Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse	HR 1,09 [0,93; 1,29]	6,6 % vs. 6,2 %	p = 0,2891
Dyspnoe	RR ³ 0,55 [0,49; 0,62] umgedrehte Effektrichtung	14,0 % vs. 7,7 % ARR = -6,3 %	p < 0,001
Bradykardie	RR ³ 0,79 [0,65; 0,97] umgedrehte Effektrichtung	4,4 % vs. 3,5 % ARR = -0,9 %	p = 0,02
UE	RR ³ 0,95 [0,92; 0,97] umgedrehte Effektrichtung	72,3 % vs. 68,6 % ARR = -3,7 %	p < 0,001
SUE	RR ³ 1,01 [0,93; 1,09] umgedrehte Effektrichtung	19,7 % vs. 19,8 %	p = 0,88
Abbruch wegen UE	RR ³ 0,7 [0,60; 0,81] umgedrehte Effektrichtung	8,2 % vs. 5,7 % ARR = -2,5 %	p < 0,001

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 25; Daten zum Endpunkt Myokardinfarkt aus schriftlichem Stellungnahmeverfahren

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Clopidogrel + ASS

³ Ereignisanteil Clopidogrel vs. Ticagrelor, siehe Erläuterungen in der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 26

- b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt
- c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Prasugrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt
- A u s n a h m e n**
- Patienten ≥ 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
 - Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-Monotherapie: kein Zusatznutzen belegt
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen
- a) Patienten mit instabiler Angina pectoris (IA)/Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)
Anzahl: 181000 bis 221000
- b) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:
Anzahl: 17000 bis 21000
- c) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und perkutaner Koronarintervention:
Anzahl: 45000 bis 55000
Anzahl der Patienten ≥ 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: 10-25 % der Patienten mit STEMI und perkutaner Koronarintervention
- d) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und aortokoronarer Bypass-Operation:
Anzahl: 5000 bis 6000
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe: 12. Dezember 2011)

a) Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor + ASS	kontinuierlich, 2 × täglich kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365
Clopidogrel + ASS	kontinuierlich, 1 × täglich kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor + ASS	90 mg 100 mg	100	730 365
Clopidogrel + ASS	75 mg 100 mg	100	365 365

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16%)
Clopidogrel ²	38,41 €	35,03 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V: 1,33 € (6%)
ASS ³	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5%) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10%)

¹ jeweils größte Packung

² günstigstes Generikum

³ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 × nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 × Bestimmung der Kreatininclarence	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1092 €
Clopidogrel + ASS	139 €

b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor + ASS	kontinuierlich, 2 × täglich kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365
Clopidogrel + ASS	kontinuierlich, 1 × täglich kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	28 365	28 365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate, bei Clopidogrel bis zu 28 Tage aufgrund der Regelung in Anlage III Nr. 21a AM-RL

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor	90 mg	100	730
+ ASS	100 mg	100	365
Clopidogrel	75 mg	28	28
+ ASS	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung, bei Clopidogrel kleinste Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16%)
Clopidogrel ²	16,23 €	13,89 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V: 0,29 € (6%)
ASS ³	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5%) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10%)

¹ jeweils größte Packung, bei Clopidogrel kleinste Packung

² günstigstes Generikum

³ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 × nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 × Bestimmung der Kreatininclearance	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1092 €
Clopidogrel + ASS	25 €

c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor	kontinuierlich, 2 × täglich	kontinuierlich	365	365
+ ASS	kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365
Prasugrel	kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365
+ ASS	kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor	90 mg	100	730
+ ASS	100 mg	100	365
Prasugrel	10 mg ²	98	365
	5 mg ³	98	365
+ ASS	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung

² Erhaltungsdosis 10 mg

³ reduzierte Erhaltungsdosis 5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16%)
Prasugrel (Efient)	286,25 € ²	249,86 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 34,34 € (16%)
ASS ³	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5%) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10%)

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Preis gilt für 10 mg und 5 mg Wirkstärke

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 × nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 × Bestimmung der Kreatinin-clearance	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1 092 €
Prasugrel + ASS	942 €

d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Ticagrelor + ASS	kontinuierlich, 2 × täglich kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
ASS-Monotherapie	kontinuierlich, 1 × täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Behandlungsdauer bis zu 12 Monate

² ohne Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ticagrelor + ASS	90 mg 100 mg	100 100	730 365
ASS-Monotherapie	100 mg	100	365

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ticagrelor (Brilique)	169,46 €	147,57 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 19,84 € (16%)
ASS ²	3,38 €	3,07 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 0,17 € (5%) Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V: 0,14 € (10%)

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Ticagrelor	Überprüfung der Nierenfunktion	1 × nach dem ersten Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine	5 × Bestimmung der Kreatinin-clearance	0,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ticagrelor + ASS	1 092 €
ASS-Monotherapie	11 €

II.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer 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 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
H e s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juli 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Ticagrelor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Ticagrelor (Brilique™) gemäß Fachinformation:

„Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.“

Weitere für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Clopidogrel, Prasugrel, Acetylsalicylsäure (ASS)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwen-

dungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

a) Instabile Angina pectoris (IA) und Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- 1) Clopidogrel ist in Kombination mit ASS zugelassen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt).
Eine Zulassung ist auch für ASS vorhanden. Der Wirkstoff Prasugrel ist nur für das Teilgebiet der Behandlung von Patienten mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) zugelassen.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Bezogen auf die Indikation IA/NSTEMI hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Dezember 2010 bei der Regelung über eine Verordnungseinschränkung von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom als einen Ausnahmetatbestand die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten festgelegt. Damit wurde der patientenrelevante Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS für die Behandlung des akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, d.h. für den NSTEMI und die instabile Angina pectoris, für einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten durch den G-BA festgestellt. Der Beschluss des G-BA wurde auf Basis einer Nutzenbewertung des IQWiG getroffen (Abschlussbericht A04-01B). Es ergab sich für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung ein Beleg für einen Nutzen der Kombinationstherapie gegen ASS allein für einen Behandlungszeitraum von bis zu zwölf Monaten. Daraus folgt, dass die ASS-Monotherapie in diesem Fall der Kombinationstherapie unterlegen und daher nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Zu Prasugrel liegt ein Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschusses vor (Beschlussdatum 17.06.2010). Darin heißt es, dass Ge-

samt mortalität und kardiovaskuläre Mortalität durch Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert werden. Einem Vorteil in der signifikanten Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber. Die Therapie sollte auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben.

- 4) Die Kombination von Clopidogrel und ASS ist auf Basis der Ausführungen unter den Punkten 1)-3) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung und der instabilen Angina pectoris.
- 5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei medikamentös behandelten Patienten

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel in Kombination mit ASS

Begründung:

- 1) Clopidogrel ist zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.
Eine Zulassung ist auch für ASS vorhanden.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Bezogen auf die Indikation Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Dezember 2010 für Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, einen Ausnahmetatbestand für einen Behandlungszeitraum bis zu 28 Tagen festgelegt. Die Thrombolyse ist eine medikamentöse Behand-

lung. Der Beschluss des G-BA wurde auf Basis einer Nutzenbewertung des IQWiG getroffen (Abschlussbericht A04-01B). Es ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer ASS-Monotherapie.

Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand des Beschlusses vom 16. Dezember 2010.

- 4) Die Kombination von Clopidogrel und ASS ist auf Basis der Ausführungen unter den Punkten 1)- 3) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung bei Patienten mit medikamentöser Behandlung.
- 5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde

***Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Prasugrel in Kombination mit ASS***

Begründung:

- 1) Prasugrel ist in Kombination mit ASS zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Eine Zulassung ist auch für ASS vorhanden. Clopidogrel besitzt dagegen keine Zulassung für diese Indikation.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand des Beschlusses zur Ände-

zung der AM-RL vom 16. Dezember 2010.

Zu Prasugrel liegt ein Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschusses vor (Beschlussdatum 17.06.2010). Darin heißt es, dass Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität durch Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert wird. Einem Vorteil in der signifikanten Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber. Die Therapie sollte auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben.

- 4) Bezogen auf die duale Plättchenhemmung, die vom G-BA aufgrund regelhafter Anwendung in der Praxis in diesem Fall als zweckmäßig erachtet wird, besitzt nur Prasugrel in Kombination mit ASS eine Zulassung für die Behandlung des STEMI mit PCI und erfüllt damit die grundsätzliche Mindestvoraussetzung der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Daher kommt bereits aus diesem Grund nur Prasugrel in Kombination mit ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ASS-Monotherapie

Begründung:

- 1) ASS ist zur Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Myokardinfarkt (als Teil der Standardtherapie) und zur Reinfarktprophylaxe zugelassen.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

- 3) Nach dem Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 ist, von den genannten Ausnahmetatbeständen für Clopidogrel plus ASS abgesehen, das Ziel der Behandlung, die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, mit ASS allein zweckmäßiger zu erreichen ist, da ASS der am besten untersuchte Arzneistoff ist.
- 4) ASS besitzt für dieses Anwendungsgebiet eine Zulassung. Auch auf Basis der Ausführungen unter Punkt 3) ist die ASS-Monotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt wurde.
- 5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

- a) Instabile Angina pectoris (IA) / Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	<u>Effektschätzer</u> <u>[95%-KI] Ticagrelor</u> <u>vs. Clopidogrel</u>	<u>Ereignisanteil</u> <u>Ticagrelor vs.</u> <u>Clopidogrel / ab-</u> <u>solute Risikore-</u> <u>duktion (ARR)²</u>	<u>p-Wert</u>
Mortalität			
Gesamtmortalität	HR 0,73 [0,60; 0,89]	3,8 % vs. 5,3 % ARR = 1,5 %	p = 0,0022
Kardiovaskuläre Mortalität	HR 0,70 [0,56; 0,87]	3,1 % vs. 4,6 % ARR = 1,5 %	p = 0,0012
Morbidität			
Myokardinfarkt	HR 0,78 [0,65; 0,94]	4,8 % vs. 6,1 % ARR = 1,3 %	p = 0,0081
Schlaganfall	HR 1,00 [0,70; 1,44]	1,3 % vs. 1,4 %	p = 0,9914
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Schwere Blutungsereignisse	HR 1,07 [0,95; 1,20]	13 % vs. 12,3 %	p = 0,2742
Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse	HR 1,09 [0,93; 1,29]	6,6 % vs. 6,2 %	p = 0,2891

	<u>Effektschätzer</u> <u>[95%-KI] Ticagrelor</u> <u>vs. Clopidogrel</u>	<u>Ereignisanteil</u> <u>Ticagrelor vs.</u> <u>Clopidogrel / ab-</u> <u>solute Risikore-</u> <u>duktion (ARR)²</u>	<u>p-Wert</u>
se			
Dyspnoe	RR ³ 0,55 [0,49; 0,62] umgedrehte Effekt- richtung	14,0 % vs. 7,7 % ARR = - 6,3 %	p < 0,001
Bradykardie	RR ³ 0,79 [0,65; 0,97] umgedrehte Effekt- richtung	4,4 % vs. 3,5 % ARR = - 0,9 %	p = 0,02
UE	RR ³ 0,95 [0,92; 0,97] umgedrehte Effekt- richtung	72,3 % vs. 68,6 % ARR = - 3,7 %	p < 0,001
SUE	RR ³ 1,01 [0,93; 1,09] umgedrehte Effekt- richtung	19,7 % vs. 19,8 %	p = 0,88
Abbruch wegen UE	RR ³ 0,7 [0,60; 0,81] umgedrehte Effekt- richtung	8,2 % vs. 5,7 % ARR = - 2,5 %	p < 0,001

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 25; Daten zum Endpunkt Myokardinfarkt aus schriftlichem Stellungnahmeverfahren

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Clopidogrel + ASS

³ Ereignisanteil Clopidogrel vs Ticagrelor, siehe Erläuterungen in der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 26

b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt

c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Prasugrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt

Ausnahmen

- Patienten ≥ 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-Monotherapie: kein Zusatznutzen belegt

Der G-BA hat bei seiner Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor nicht auf den Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung) abgestellt. Diese Methodik war daher auch nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Der G-BA stuft den Zusatznutzen von Ticagrelor für die Indikation IA/NSTEMI auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung als beträchtlich ein. Belege für einen Zusatznutzen ergeben sich für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkte. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel plus ASS handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes, da durch Beeinflussung der genannten Endpunkte die Mortalitätsrate gesenkt wird und schwerwiegende Symptome wie das Auftreten von Myokardinfarkten abgeschwächt werden. Aus diesen Erwägungen heraus handelt es sich um mehr als einen geringen Zusatznutzen. Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist jedoch nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Vor dem Hintergrund der Studiendaten für den Zeitraum von einem Jahr kann auch weder eine langfristige Freiheit schwerwiegender Symptome noch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer festgestellt werden.

Im Hinblick auf die in der Nutzenbewertung festgestellten Belege für einen Schaden für die Endpunkte Dyspnoe, Bradykardie, unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse erscheint nach Einschätzung des G-BA eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht angemessen, da die Qualität dieser Endpunkte im Vergleich zur positiven Beeinflussung der Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkte in diesem Fall nicht dazu führt, die Gesamteinschätzung abzuschwächen.

Für die Indikation STEMI mit perkutaner Koronarintervention ist kein Zusatznutzen belegt mit Ausnahmen sowohl für die Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen, als auch für Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese. Für diese beiden Gruppen wurde jeweils ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Nach Angaben der Fachinformation wird im Allgemeinen die Behandlung von Patienten, die 75 Jahre und älter sind, nicht empfohlen. Wenn nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt die Behandlung für notwendig erachtet wird, sollte eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden.

Nach den Ergebnissen der TRITON-Studie zeigte sich für Patienten ≥ 75 Jahre ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Gruppe von Patienten wurde auch in der PLATO-Studie untersucht, es erfolgte jedoch keine separate Auswertung. Zwei Interaktionstests für den primären Wirksamkeitsendpunkt erbrachten keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte, für schwere Blutungen hingegen schon (STEMI-Gesamtgruppe). Daraus ergibt sich eine unsichere Datenlage sowohl hinsichtlich der Größe des Effekts als auch der Ergebnissicherheit. In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem auf Anhaltspunkten basierenden nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus.

Für die Gruppe der Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese liegt gemäß der Fachinformation von Prasugrel eine Gegenanzeige vor. In der TRITON-Studie wurde für diese Patientengruppe keine Reduktion im primären, kombinierten Endpunkt festgestellt, er wurde tendenziell sogar ungünstig beeinflusst. Zusätzlich zeigte sich ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen und darüber hinaus ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Diese Patienten wurden auch in der PLATO-Studie untersucht, jedoch liegt keine separate Auswertung vor. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA auch bei dieser Patientengruppe von einem auf Anhaltspunkten basierenden nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus.

Für die Indikationen STEMI, medikamentös behandelt und STEMI mit aortokoronarer Bypass-Operation ist kein Zusatznutzen belegt.

2) Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten mit instabiler Angina pectoris (IA) / Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)

Anzahl: 181.000-221.000 Patienten

- b) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:

Anzahl: 17.000-21.000 Patienten

- c) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und perkutaner Koronarintervention:

Anzahl: 45.000-55.000 Patienten

Anzahl der Patienten \geq 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: 10-25 % der Patienten mit STEMI und perkutaner Koronarintervention

- d) Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und aortokoronarer Bypass-Operation:

Anzahl: 5.000-6.000 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Bezüglich der vorhandenen Daten der für die Behandlung infrage kommenden Patienten besteht eine Unsicherheit in der Datenlage, so dass nur Näherungswerte angegeben werden. Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten und der Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Datenstand 2009¹) geht der G-BA von einer Gesamtzahl von etwa 340.000 Fällen mit akutem Koronarsyndrom aus. Von dieser Gesamtzahl wird die Fallzahl für die PKV-Versicherten mit einem Anteil von etwa 10% herausgerechnet. Da die Anzahl der Patienten geringer ist als die der Fälle und darüber hinaus Sterbefälle im Krankenhaus berücksichtigt werden müssen, wird eine weitere Reduzierung um 10% vorgenommen. Die Erhebung der Patientenzahl im IGES-Gutachten ist fraglich repräsentativ, da die Daten nur von einer gesetzlichen Krankenkasse stammen. Die zur Plausibilisierung vorgelegte amtliche KH-Statistik enthält zudem Fälle der stabilen Angina pectoris und führt deshalb zu höheren Fallzahlen als die Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Das im Stellungnahmeverfahren vorgelegte Gutachten hat lediglich die Aufteilung auf die Subgruppen adressiert. Bei der Berechnung der Patientenzahlen für die Zielpopulation wird ein vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommener Abzug von 40% bezüglich der Patienten, die wegen Kontraindikationen nicht für die Therapie infrage kommen, als zu hoch eingestuft. Es ergibt sich auch ein Widerspruch zu dem in der in der mündlichen Anhörung vorgetragenen Sachverhalt, dass in der PLATO-Studie nur ein Anteil von 0,7% an Patienten, die nicht mit der Studienmedikation behandelt werden konnten, ausgeschlossen wurde. Der G-BA geht davon aus, dass mit vorhergehender Berechnung Kontraindikationen ausreichend berücksichtigt sind. Es ergibt sich für die Zielpopulation eine Patientenzahl von 275.000.

Die Angaben für die Subgruppen werden auf Basis der Zahlenangaben in der schriftlichen Stellungnahme der Firma AstraZeneca unter der Annahme getroffen, dass 73% auf die Indikation IA/NSTEMI entfallen. Auf die Indikation STEMI

1 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000, I20.0 instabile Angina pectoris und I21 akuter Myokardinfarkt, http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=62840499&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=89500592; http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=62840499&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=94347448 (letzter Zugriff 12.12.2011)

medikamentös entfallen 7%, auf die Indikation STEMI mit PCI 18% und STEMI CABG 2% der Gesamtzahl für die Zielpopulation. Da es sich bei den Daten um Näherungswerte handelt, erfolgen die Angaben unter Anwendung einer Spanne von $\pm 10\%$.

Für die Gruppe von Patienten ≥ 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen, wird auf Basis der Daten der Gesundheitsberichterstattung für die Altersgruppe 75 Jahre und älter, die sich jedoch nur auf die Indikation STEMI gesamt bezieht, und der Daten der PLATO-Studie ein Anteil von 10-25 % der Patienten mit STEMI und perkutaner Koronarintervention zugrunde gelegt. Auch vor dem Hintergrund, dass es sich um eine individuelle Therapieentscheidung handelt, kann nur eine näherungsweise Spanne für die Anzahl dieser Patienten angegeben werden.

Die Anzahl der Patienten in der Gruppe mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese ist nicht quantifiziert.

3) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4) Therapiekosten

Bei der Kostenberechnung wird bei der Indikation STEMI, medikamentös behandelt, die Therapiedauer für den Wirkstoff Clopidogrel gemäß der Regelung in Anlage III Nr. 21a der Arzneimittel-Richtlinie auf 28 Tage begrenzt.

Die Krankenhausverweildauer wurde bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Das Verhältnis der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt unabhängig von der Verweildauer gleich.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen zugrunde gelegt. Für ASS wurde eine Tagesdosis von 100 mg gewählt.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für Clopidogrel gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot das preisgünstigste Generikum, für den Wirkstoff ASS der Festbetrag der Berechnung zugrunde gelegt.

Als zusätzliche notwendige GKV-Leistung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation wurde für die Behandlung mit Ticagrelor die Überprüfung der Nierenfunktion berücksichtigt.

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Übersicht der Wirkstoffe - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informations-Archiv | Frühe Nutzenbewertung (§35a SGB V)

Wirkstoff: Ticagrelor

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ticagrelor
- **Markenname:** Brilique®
- **Therapeutisches Gebiet:** Akutes Koronarsyndrom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn der Frist zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 04.10.2011
- **Beschlussfassung:** Voraussichtlich Mitte Dezember

Bemerkungen

abschließende Dossiereinreichung nach Übergangsfrist: 01.07.2011

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-01-01-D-001)

- [Modul 1 \(247,9 kB\)](#)
- [Modul 2 \(419,4 kB\)](#)
- [Modul 3 \(822,4 kB\)](#)
- [Modul 4 \(4,2 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2011 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(749,9 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Ende der Frist zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2011
- **Mündliche Anhörung:** 17.11.2011

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ticagrelor - 2011-01-01-D-001*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/>

05.10.2011

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2011** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ticagrelor - 2011-01-01-D-001*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 17.11.2011 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 10.11.2011 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (voraussichtlicher Termin: Voraussichtlich Mitte Dezember). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Änderungen

- **04.10.2011**
Dossier und Nutzenbewertung wurden auf den Seiten zur frühen Nutzenbewertung veröffentlicht, die Frist zur Stellungnahme endet am 25. Oktober 2011.

Fußnote

Stand: 04.10.11 [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

2. Ergänzende Information zur mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Rainer Hess

Telefon:
030/ 275 838 – 130
030/ 275 838 – 0

Telefax:
030/ 275 838 – 135

E-Mail:
rainer.hess@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Dr. H./be

Datum:
10. November 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Teilnehmerinnen und Teilnehmer
der mündlichen Anhörung
am 17.11.2011

Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Mündliche Anhörung am 17.11.2011

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV, lade ich Sie in obiger Angelegenheit gemäß § 19 Abs. 2 VerfO-G-BA zu einer

**mündlichen Anhörung am 17.11.2011
in die Geschäftsstelle des G-BA, Wegelystr.8, 10623 Berlin,
10:00 Uhr, voraussichtliches Ende 13:00 Uhr,**

ein. Nach der Verfahrensordnung ist den nach § 92 Abs. 3a SGB V stellungnahmeberechtigten Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme nach § 19 Abs. 1 VerfO-G-BA abgegeben haben, auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Sie haben eine schriftliche Stellungnahme abgegeben und sind daher grundsätzlich berechtigt, an der mündlichen Anhörung teilzunehmen. Dabei ist die Teilnahme auf maximal zwei Vertreter der teilnahmeberechtigten Organisationen und des betroffenen Unternehmens begrenzt. Der vorgesehene Ablauf der mündlichen Anhörung ergibt sich aus der beigefügten thematischen Strukturierung. Dabei ist vorgesehen, dass zunächst jeweils Vertreter des betroffenen Unternehmens die Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme erhalten und sodann die stellungnahmeberechtigten Organisationen zu ergänzenden Stellungnahmen aufgerufen werden. Ich bitte die jeweiligen Stellungnahmeberechtigten, sich entsprechend kurz zu fassen und nicht die schriftlich schon abgegebenen Stellungnahmen zu wiederholen.

Soweit es die in der thematischen Gliederung vorgesehene Anhörung zur Methodik der Nutzenbewertung betrifft, wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die im Anhang A der Nutzenbewertung des IQWiG enthaltenen „Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes

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

des Zusatznutzens gemäß AMNutzenV auf Endpunktebene“ vom IQWiG selbst als Vorschläge zu einer methodisch systematisierten und damit generell anwendbaren Kategorisierung der Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens entwickelt worden sind und als solche auch zur Diskussion gestellt werden. Diese Diskussion sollte aber zunächst außerhalb des konkreten Nutzenbewertungsverfahrens auf der Ebene eines vom G-BA gemeinsam mit dem IQWiG organisierten Expertengesprächs stattfinden. Die auf die Nutzenbewertung von Ticagrelor begrenzte mündliche Anhörung muss sich auf die dazu konkret erfolgten Bewertungen beschränken und kann nicht die Plattform für eine derartige grundsätzliche methodische Diskussion sein. Die vom G-BA ausschließlich zu Ticagrelor auf der Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG zu treffende Entscheidung kann daher auch kein Präjudiz für eine Anwendung dieses methodischen Vorschlages des IQWiG für folgende Bewertungsverfahren schaffen. Soweit sich schriftliche Stellungnahmen daher grundsätzlich inhaltlich mit der in diesem Anhang A vorgeschlagenen Kategorisierung auseinandersetzen, kann dies nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung zu Ticagrelor sein. Ich bitte die Stellungnahmeberechtigten, dies zu berücksichtigen.

Auf dieser Grundlage bitte ich Sie, der Geschäftsstelle mitzuteilen, ob und gegebenenfalls mit welcher Vertretung Sie an der Anhörung teilnehmen werden.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rainer Hess
(Unparteiischer Vorsitzender)

3. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 17.11.2011 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ticagrelor

Stand: 10.11.2011

Ablauf

- 1) Aspekte zur Methodik der Bewertung von Ticagrelor
- 2) NSTEMI / IA
 - *Vergleichstherapie*
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 3) STEMI mit Durchführung einer PCI
 - *Vergleichstherapie*
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 4) STEMI mit medikamentöser Behandlung
 - *Vergleichstherapie*
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 5) STEMI mit Durchführung einer CABG
 - *Vergleichstherapie*
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 6) Weitere Themen:
 - Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, die durch den G-BA bestimmt wurden
 - Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

4. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	25.10.2011
AstraZeneca GmbH	25.10.2011
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	25.10.2011
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	25.10.2011
Lilly Deutschland GmbH	25.10.2011
LKP/Nationale koordinierende Prüfarzte der PLATO Studie Deutschland	25.10.2011
Novartis Pharma GmbH	21.10.2011
Roche Pharma AG	24.10.2011
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	25.10.2011
Prof. Dr. Dr. Daniel Strech, Medizinische Hochschule Hannover	25.10.2011
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.10.2011

5. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	Herr Prof. Dr. Röhmel Herr Dr. Wille	10.11.2011
Astra Zeneca GmbH	Herr Dr. Runge Frau Dr. Pahor	10.11.2011
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	Frau Pulg Herr Dr. Höhne	20.10.2011 19.10.2011
Lilly Deutschland GmbH	Frau PD Dr. Manning Herr Otto	03.11.2011 07.11.2011
Novartis Pharma GmbH	Herr Claus Frau Baier	10.11.2011
Roche Pharma AG	Herr Dr. Reichelt Herr Dr. Ruof	24.10.2011
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Herr Prof. Dr. Paar Herr Dr. Frick	20.10.2011
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Herr Dr. Dintsios Herr Dr. Throm	31.10.2011

6. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

6.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24. Oktober 2011
Stellungnahme zu	Ticagrelor/Brilique
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Anmerkungen	

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 12 - 27	AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca genannt)	<p>Zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung: Wir möchten darauf hinweisen, dass allein durch die mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verbundene Aufteilung in 4 unterschiedliche „Subindikationen“ der Zusatznutzen des Wirkstoffs Ticagrelor durch das IQWiG herabgestuft wurde von einem (gemäß IQWiG Kriterien),erheblichen Zusatznutzen‘ für die AKS-Gesamtpopulation hin zu einem beträchtlichen Zusatznutzen für ca. ¾ der Patienten (I/NSTEMI). Die vorgenommene Unterteilung des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie widerspricht dem derzeit gültigen Therapiestandard, den</p>	Der methodische Ansatz, die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht bezogen auf die Indikation „Akutes Koronarsyndrom“ schlechthin, sondern in differenzierender Weise nach vier verschiedenen eigenständigen Krankheitsentitäten, die als Ausprägung des akuten Koronarsyndroms zu verstehen sind, zu bestimmen, findet seine Rechtfertigung zum einen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Wirkstoffes Ticagrelor. Zum Anderen entspricht diese Vorgehensweise im Ausgangspunkt der Definition des Krankheitsbilds des akuten Koronarsyndroms nach dem allgemein an-

gültigen AKS-Leitlinien, der EMA-Empfehlung zur Zulassungsstudie PLATO sowie der klinischen Realität, die sich durch überschneidende Hintergrundtherapien auszeichnen.

Tabelle 1: Replikation der IQWiG Operationalisierung zur Einstufung des Zusatznutzens in der zugelassenen AKS Gesamtpopulation [1]

	Ticagrelor vs. Clopidogrel			Prasugrel vs. Clopidogrel
	AKS gesamt	NSTEMI/IA	STEMI	STEMI
Zusatznutzen				
Überlebensdauer: Gesamt mortalität	Erheblich	Beträchtlich	Beträchtlich	- kein -
Überlebensdauer: kardiovaskuläre Mortalität	Erheblich	Beträchtlich	Gering	- kein -
Schwerwiegende Folgekomplikationen: Myokardinfarkt	Gering	Gering	Beträchtlich	Beträchtlich
Größerer Schaden				
unerwünschte Ereignisse: Dyspnoe	Beträchtlich	Beträchtlich	Beträchtlich	- kein -
unerwünschte Ereignisse: Abbruch wegen UE	Gering	Gering	- kein -	- kein -

Wie Tabelle 1 zeigt, belegt Ticagrelor + ASS auch „... aufgrund des Designs und der Größe von PLATO und damit aufgrund der besonderen Güte der Studie ...“ (siehe auch Dossierbewertung, Seite 59) bei Betrachtung der Gesamtpopulation der AKS-Patienten gemäß der vom

erkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Nach den Angaben in der Fachinformation ist Ticagrelor gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Daraus wird deutlich, dass bereits die Zulassung das Anwendungsgebiet von Ticagrelor nach verschiedenen, jeweils eigenständigen Indikationsstellungen unterteilt. Dem entspricht die Definition des akuten Koronarsyndroms nach dem allge-

	<p>IQWiG selbst vorgeschlagenen Methodik (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 92, Tabelle 32) im Vergleich zu Clopidogrel + ASS einen erheblichen Zusatznutzen u. a. im Endpunkt Gesamtmortalität. [2]</p> <p>Durch die Zerlegung der Gesamtgruppe in die Subgruppen STEMI PCI, STEMI CABG, STEMI medically managed und IA/NSTEMI verbreitern sich die Konfidenzintervalle der Ergebnisse in den jeweiligen Subgruppen, so dass sich trotz etwa gleich großer Effektgrößen (wie z. B. Reduktion der Mortalität) in STEMI und IA/NSTEMI die Bewertung verschlechtert.</p> <p>Die vom IQWiG vorgelegte Bewertung in den STEMI-Subpopulationen führt bei Bestätigung durch den G-BA möglicherweise dazu, dass der bisherige Therapiestandard Clopidogrel bei STEMI weiterhin breiten Einsatz findet, obwohl durch die Ablösung von Clopidogrel durch Ticagrelor nachweislich mehr Menschenleben gerettet werden können.</p> <p>Wir werden in der Folge auf Basis einer unseren Erachtens nach schlüssigen – und im Gegensatz zum IQWiG-Gutachten widerspruchsfreien – Argumentation unsere</p>	<p>mein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Es hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI / instabile Angina) zu unterscheiden.</p> <p>Ausgehend hiervon entspricht die differenzierte Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der durch die Zulassung festgelegten therapeutischen Einsatzbreite von Ticagrelor im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Begründung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den Kri-</p>
--	--	---

	<p>Auffassung zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit z.T. neuen Aspekten vertiefen: Diese sollte aus unserer Sicht für die gesamte AKS-Population Clopidogrel + ASS sein, also die gängigste Therapie in der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Therapie mit Clopidogrel in Kombination mit ASS ist auch in internationalen Leitlinien sowohl bei IA/NSTEMI als auch bei STEMI vorgesehen. [3;4;5;6] Der Einsatz von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei AKS STEMI/IA/NSTEMI entspricht dem Konsens der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (vgl. BSG v. 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R „Sandoglobulin“[7]) und ist damit auch in Deutschland als Therapiestandard definiert. Überdies entspricht dieser Konsens auch der herrschenden Versorgungssituation in Deutschland und bildet damit die tatsächlich relevante therapeutische Alternative. Bei der Konzeption der Zulassungsstudie PLATO wurde eine wissenschaftliche Beratung der EMA in Anspruch genommen, welche Clopidogrel als aktiven Komparator für</p>	<p>terien der Verfahrensordnung des G-BA ist der zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt 2.1 zu entnehmen.</p> <p>Für die Behandlung des STEMI mit PCI besitzt lediglich Prasugrel + ASS als duale Plättchenhemmung eine entsprechende Zulassung. Clopidogrel + ASS ist für diese Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Die arzneimittelrechtliche Zulassung ist für den G-BA in diesem Fall das maßgebliche Kriterium für die Wahl von Prasugrel plus ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Zwar eröffnet die Regelung in 5.Kapitel, § 6 Abs.3 Nr.1 VerfO durch die Formulierung „grundsätzlich“ die Möglichkeit, dass, sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, von dem Erfordernis der Zulassung des Arzneimittels für das Anwendungsgebiet, für das die zweckmäßige Vergleichstherapie zu be-</p>
--	---	---

		<p>die gesamte AKS-Population inklusive STEMI PCI-Patienten befürwortet hat. Die Bindungswirkung der Zulassung gem. § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V umfasst mittelbar diese Grundlage.</p> <p>Das IQWiG geht gleichwohl davon aus, dass die Behandlung von STEMI PCI-Patienten mit Clopidogrel nicht von der Zulassung umfasst sei:</p> <p><i>„Der Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU kann seitens des Instituts nicht gefolgt werden, insbesondere aufgrund des limitierten Zulassungsstatus von Clopidogrel. Clopidogrel verfügt – entgegen der Einschätzung des pU – nicht über eine Zulassung bei Patienten mit PCI und Stentimplantation beim STEMI. Diese Einschätzung basiert auf einer schriftlichen Anfrage des G-BA an die European Medicines Agency (EMA). Laut Fachinformation besteht eine Zulassung beim STEMI lediglich für solche Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. Für die Indikation IA/NSTEMI besteht eine solche Ein-</i></p>	<p>stimmen ist, abgewichen werden kann. Aufgrund des von der Rechtsprechung des BSG entwickelten Grundsatzes über die Voreingrifflichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Beurteilung der Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen, kann auf das Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels für das Anwendungsgebiet im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nur im Ausnahmefall verzichtet werden.</p> <p>Der in § 27 Abs 1 Satz 2 Nr 3 und § 31 Abs 1 SGB V normierte Anspruch des Versicherten auf Bereitstellung der für die Krankenbehandlung benötigten Arzneimittel unterliegt den Einschränkungen aus § 2 Abs 1 Satz 3 und § 12 Abs 1 SGB V. Er besteht nur für solche Pharmakotherapien, die sich bei dem vorhandenen Krankheits-</p>
--	--	---	--

		<p><i>schränkung nicht. [...] Im Gesamtanwendungsgebiet AKS kann Clopidogrel (+ ASS) somit nur im Rahmen eines IA/NSTEMI oder eines STEMI mit nachfolgender medikamentöser Therapiestrategie zulassungskonform zum Einsatz kommen.“ (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 35) [2;8] (Hervorhebungen jeweils diesseits)</i></p> <p>1. Diese Vorgehensweise steht im Widerspruch zu dem Inhalt der Fachinformationen von Clopidogrel bei dem Großteil der im Markt befindlichen Präparate. So enthält die Mehrheit der Fachinformationen für Clopidogrel 75 mg ausschließlich folgenden Zulassungstext:</p> <p>„Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten: mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.“ [9;10;11;12;13;14;15;16] (Hervorhebun-</p>	<p>bild als zweckmäßig und wirtschaftlich erwiesen haben und deren Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Diese Anforderungen sind nach der ständigen Rechtsprechung des BSG nicht erfüllt, wenn das verabreichte Medikament nach den Vorschriften des Arzneimittelrechts der Zulassung bedarf, aber nicht zugelassen ist (Urteil vom 8. Juni 1993 - BSGE 72, 252 = SozR 3-2200 § 182 Nr 17 - Goldnerz-Creme; Urteil vom 8. März 1995 - SozR 3-2500 § 31 Nr 3 - Edelfosin; Urteil vom 23. Juli 1998 - BSGE 82, 233 = SozR 3-2500 § 31 Nr 5 - Jomol). Das Krankenversicherungsrecht verzichtet bei der Arzneimittelversorgung, anders als bei den übrigen Leistungen der Krankenbehandlung (siehe dazu §§ 135 bis 139 SGB V), weitgehend auf eigene Vorschriften zur Qualitätssicherung. Es knüpft insofern an das Arzneimittelrecht an, das für</p>
--	--	--	--

		<p>gen jeweils diesseits)</p> <p>Diese Definition schließt alle STEMI-Patienten ein. Eine Einschränkung oder Differenzierung auf Grund von Basistherapieansätzen, wie z. B. medikamentös oder invasiv behandelt (PCI oder CABG), ist den Fachinformationen nicht zu entnehmen.</p> <p>2. Soweit das IQWiG dem entgegenhält, laut einem Schreiben der EMA verfüge Clopidogrel nicht über eine Zulassung bei Patienten mit PCI und Stentimplantation beim STEMI, widerspricht dies nicht nur dem dargestellten Inhalt der Fachinformationen von Clopidogrel bei dem Großteil der im Markt befindlichen Präparate, sondern auch dem CHMP-Advice, den die EMA an AstraZeneca im Rahmen der Beratung zum Studiendesign der PLATO Zulassungsstudie gegeben hat. Dieser befürwortet das Studiendesign, Ticagrelor in Kombination mit ASS in allen Schweregraden des AKS gesamt (inklusive STEMI PCI) gegen Clopidogrel plus ASS zu vergleichen. [17]</p>	<p>Fertigarzneimittel eine staatliche Zulassung vorschreibt und deren Erteilung vom Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Medikaments abhängig macht (§ 21 Abs 2 AMG). Da dies dieselben Kriterien sind, an denen die Leistungen der Krankenversicherung gemessen werden, kann bei Vorliegen der arzneimittelrechtlichen Zulassung davon ausgegangen werden, dass damit zugleich die Mindeststandards einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung im Sinne des Krankenversicherungsrechts erfüllt sind. Unbeschadet der unterschiedlichen Zielsetzung von Arzneimittel- und Krankenversicherungsrecht rechtfertigt dies die Vorgreiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Anwendung eines Medikaments im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.</p>
--	--	---	---

		<p>3. Im Übrigen ist das vom IQWiG genannte Schreiben der EMA nicht referenziert. Die zu dem Schreiben angeführte Zitierung verweist lediglich auf die Nutzenbewertung des Instituts zu Prasugrel und führt als Blindzitat ins Leere. (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 35) [2]</p> <p>Das IQWiG tritt der Relevanz des Inhaltes der Fachinformationen von Clopidogrel bei dem Großteil der im Markt befindlichen Präparate, nämlich jene mit nationaler Zulassung, mit dem Verweis entgegen, diese enthielten nur Aussagen zu einer Monotherapie mit Clopidogrel und seien auf die Behandlung wenige Tage bis 35 Tage zurückliegender Herzinfarkte beschränkt:</p> <p><i>„Der pU argumentiert weiter, dass Clopidogrel grundsätzlich für alle Arten des Myokardinfarkts zugelassen sei, und bezieht sich auf eine entsprechende Formulierung in der Fachinformation. Der pU übersieht hierbei, dass sich diese Zulassung</i></p>	<p>Im Lichte dieser Betrachtung kann von dem grundsätzlichen Erfordernis der arzneimittelrechtlichen Zulassung nur nach den vom BSG aufgestellten Maßstäben zum zulässigen Off-Label-Use abgewichen werden. Diese Voraussetzungen sind jedoch vorliegend nicht erfüllt. Wegen des dargestellten Vorrangs des Arzneimittelrechts muss ein Off-Label-Use zu Lasten der Krankenversicherung auf Fälle beschränkt bleiben, in denen einerseits ein unabweisbarer Bedarf an der Arzneitherapie besteht und andererseits die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Behandlung hinreichend belegt sind. Das BSG hat in seinem Urteil vom 19.3.2002 (BSGE 89, 184 = SozR 3-2500 § 31 Nr 8 - Sandoglobulin) dafür die allgemeinen Voraussetzungen aufgezeigt. Ein Off-Label-Use kommt danach nur in Betracht, wenn es 1. um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen</p>
--	--	---	---

		<p>auf „wenige Tage bis 35 Tage zurückliegende“ Herzinfarkte und auf eine Monotherapie mit Clopidogrel bezieht, also gerade nicht auf das AKS und nicht auf die duale Plättchenhemmung.“(siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 35) [2;8] (Hervorhebungen jeweils diesseits)</p> <p>4. Zum einen ist nicht ersichtlich, inwieweit die Bezugnahme auf bis 35 Tage zurückliegende Herzinfarkte eine Einschränkung oder Differenzierung aufgrund von Basistherapieansätzen zur Folge haben bzw. sich „gerade nicht auf das AKS“ beziehen soll. Das akute Koronarsyndrom beschreibt ein Spektrum von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welches gerade auch die beiden Hauptformen des Herzinfarkts, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) beinhaltet. [4;5]</p> <p>5. Zum anderen ist die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert und führt daher ebenfalls nicht</p>	<p>oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn 2. keine andere Therapie verfügbar ist und wenn 3. aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann (ebenso zB BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, jeweils RdNr 17 f - Ilomedin).</p> <p>In Bezug auf das in Rede stehende Anwendungsgebiet fehlt es bereits an der medizinischen Notwendigkeit, Clopidogrel in Kombination mit ASS in Form eines Off-Label-Use als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, da mit Prasugrel eine für die Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde, zu-</p>
--	--	--	--

		<p>zu einer entsprechenden Einschränkung des Anwendungsgebietes. [9;10;11;12;13;14;15;16]</p> <p>6. Schließlich steht die Bewertung des IQWiG zum Behandlungsumfang von Clopidogrel auch im Widerspruch zu den Substituierungspflichten der Apotheker nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V. Danach ist der Apotheker zum Austausch verpflichtet, wenn neben anderen Voraussetzungen die Zulassung des Arzneimittels in nur einem einzigen Anwendungsgebiet mit dem verordneten Arzneimittel übereinstimmt. Die generischen Clopidogrel-Präparate müssen neben der Monotherapie nicht auch für die duale Plättchenhemmung zugelassen sein, damit die Austauschverpflichtung des Apothekers für das Original-Präparat Plavix® (Zulassung für Monotherapie und duale Plättchenhemmung) greift. Damit bringt der Gesetzgeber zum Ausdruck, dass er die für ein Arzneimittel zugelassenen Indikationen auf alle anderen Arzneimittel mit demselben Wirkstoff erstreckt, sobald ein einziges Anwendungsgebiet übereinstimmt. Nichts anderes kann hier für die Nutzenbewertung gelten, denn der Apotheker ist nach den Vorschriften des</p>	<p>gelassene medikamentöse Therapiealternative zur Verfügung steht, mithin eine Therapie, die die krankensicherungsrechtlichen Mindestanforderungen an eine zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung erfüllt. Ungeachtet dessen wäre aber auch die 3. Voraussetzung für einen zulässigen Off-Label-Use nicht erfüllt.</p> <p>Wie bereits ausgeführt, bedarf die Zulässigkeit eines Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen eines positiven Wirksamkeitsnachweises, dergestalt, dass aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Von hinreichenden Erfolgsaussichten ist nach der Rechtsprechung des BSG zum Off-Label-Use nur dann auszugehen, wenn Forschungsergebnisse vorliegen, die er-</p>
--	--	---	---

		<p>SGB V verpflichtet, die Clopidogrel-Präparate (mit den von AstraZeneca zitierten umfassenden Zulassungen für Patienten mit Herzinfarkt) anstelle von Plavix[®] abzugeben, auch wenn diese nicht explizit für die duale Plättchenhemmung zugelassen sind. Die Clopidogrel-Präparate (mit den von AstraZeneca zitierten Zulassungen für Patienten mit Herzinfarkt) müssen also gar nicht für die duale Plättchenhemmung zugelassen sein, da es nach den Vorschriften des SGB V ausreicht, dass sie ebenso wie Plavix[®] (Zulassung auch für duale Plättchenhemmung) für die Monotherapie zugelassen sind. Der Einwand des IQWiG, die Clopidogrel-Präparate mit der umfassenden Zulassung für Patienten mit Herzinfarkt seien nicht auf die duale Plättchenhemmung bezogen, steht somit im Widerspruch zu dem Umstand, dass der Apotheker durch die Vorschriften des SGB V auch in diesem von den Leitlinien empfohlenen Bereich zum Austausch durch für die Monotherapie zugelassene Clopidogrel-Präparate mit umfassender Zulassung für Patienten mit Herzinfarkt verpflichtet wird.</p> <p>7. Schließlich steht die Vorgehensweise des IQWiG auch</p>	<p>warten lassen, dass das (konkrete) Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Dies kann angenommen werden, wenn entweder (a) die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder (b) außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht (<i>BSGE 89, 184, 192 = SozR 3-2500 § 31 Nr 8 S 36; BSG</i></p>
--	--	--	---

		<p>im Widerspruch zu dem Inhalt der Gebrauchsanweisungen bei einem Großteil der im Markt befindlichen beschichteten Stents. Diese sehen als medikamentöse Begleittherapie Clopidogrel vor und empfehlen es explizit:</p> <p><i>„Eine Thrombozytenaggregationstherapie (z.B. Clopidogrel oder Ticlopidin) muss über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monate durchgeführt werden. Aspirin muss gleichzeitig mit Clopidogrel oder Ticlopidin verabreicht und die Behandlung danach unbegrenzt fortgesetzt werden, um das Risiko einer Thrombose zu verringern. Es ist äußerst wichtig, dass der Patient die Empfehlung für die Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie nach dem Eingriff erfüllt. Ein vorzeitiges Absetzen der verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmer kann zu einem erhöhten Risiko von Thrombosen, Myokardinfarkt und Tod führen. Dies sollte von den behandelnden Ärzten vor der perkutanen Koronarintervention</i></p>	<p><i>SozR 4-2500 § 31 Nr 6 RdNr 12 f mwN - restless legs). Hieran fehlt es. Die Qualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Behandlungserfolg, die für eine zulassungsüberschreitende Pharmakotherapie auf Kosten der GKV nachgewiesen sein muss, entspricht derjenigen für die Zulassungsreife des Arzneimittel im betroffenen Indikationsbereich. Sie ist während und außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens regelmäßig gleich. Der Schutzbedarf der Patienten, der dem gesamten Arzneimittelrecht zugrunde liegt und - wie dargelegt - in das Leistungsrecht der GKV einstrahlt, unterscheidet sich in beiden Situationen nicht (vgl BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, jeweils RdNr 24 - Ilomedin).</i></p> <p>Wie in der mündlichen Anhörung deutlich wurde, gibt es keine wissenschaftlich ein-</p>
--	--	---	---

		<p><i>(PCI) bei den Patienten sorgfältig abgewogen werden, bei denen die Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie, z.B. für einen chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff, vorzeitig beendet werden muss.“ [19;20]</i></p> <p>Im Ergebnis verfügt Clopidogrel in Kombination mit ASS jedoch, wie dargestellt, ohnehin über eine Zulassung auch für das gesamte Anwendungsgebiet des AKS im Sinne des § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 5. Kap. Verfo-GBA. Das IQWiG ist den umfangreichen Ausführungen des Dossiers zu den übrigen vom G-BA in § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 2 bis 5 5. Kap. Verfo-GBA vorgegebenen Kriterien nicht entgegengetreten. Zusammenfassend lässt sich daher ableiten, dass Clopidogrel gemäß den Vorgaben des G-BA zur Festlegung der Vergleichstherapie für die gesamte AKS-Population als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>wandfrei geführten klinischen Studien, vergleichbar der Qualität einer Phase III-Studie, die nachprüfbar Aussagen zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Off-Label-Use-Therapie mit Clopidogrel und ASS zulassen.</p> <p>Unter Zugrundelegung der dargestellten Maßstäbe vermögen auch die von dem Stellungnehmer zitierten Leitlinien das Defizit eines durch klinische Studien hinreichend untermauerten Konsenses in den einschlägigen medizinischen Fachkreisen nicht zu kompensieren. Grundsätzlich bestimmen nämlich nicht Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften den Umfang der Leistungsansprüche der Versicherten der GKV. Das Leistungsrecht ist vielmehr insbesondere von den Vorgaben des § 2 Abs 1 Satz 1 und 3, § 12 SGB V geprägt, wonach Qualität und Wirksamkeit der Leis-</p>
--	--	--	--

		<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor ist daher die gesamte AKS-Population im Vergleich zu Clopidogrel + ASS heranzuziehen. Die Bewertung des Zusatznutzen würde entsprechend als ‚erheblich‘ eingestuft werden.</p>	<p>tungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen müssen (vgl. BSG, Urteil vom 30.06.2009, B 1 KR 5/09 R, zitiert nach www.bsg.bund.de, Rn.47).</p> <p>Im Lichte dieser Betrachtung verfängt auch nicht das Argument, dass es sich bei der in Rede stehenden Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit ASS um einen bestimmungsgemäßen Gebrauch handele. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt vor, wenn die Verwendung eines Arzneimittels mit den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Packungsbeilage (§ 11 AMG) und der für medizinisches Fachpersonal bestimmten Fachinformation (§11a AMG) steht. Darüber, ob ein anerkannter Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch angese-</p>
--	--	---	---

			<p>hen werden kann, besteht im juristischen Schrifttum keine einhellige Auffassung; eine höchstrichterliche Klärung dieser Rechtsfrage steht noch aus. Gegen die Anerkennung eines Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch wird eingewandt, dass ein Off-Label-Use eines Arzneimittels wegen der insoweit fehlenden Zulassung nicht in der Packungsbeilage und der Fachinformation beschrieben ist und damit in der Regel nicht als bestimmungsgemäß angesehen werden könnte. Nach der herrschenden Auffassung im juristischen Schrifttum müsse jedoch berücksichtigt werden, dass zu bestimmungsgemäßem Gebrauch jede Verwendung des Arzneimittels zähle, die auf wissenschaftlich allgemein anerkannten Therapiegewohnheiten beruhe und die der pharmazeutische Unternehmer kannte oder hätte kennen müssen. In diesen Fällen sei ein bestimmungsgemäßer Ge-</p>
--	--	--	--

			<p>brauch auch dann zu bejahen, wenn es sich um einen wissenschaftlich anerkannten und weit verbreiteten Gebrauch oder einen typischen Fehlgebrauch handele und ein solcher Gebrauch nahe liege oder in großem Umfang praktiziert werde. Überwiegend wird gefordert, dass der pharmazeutische Unternehmer einen solchen Gebrauch kennt oder kennen müsste und diesem nicht ausdrücklich widerspricht (vgl. Dierks/Finn, in: Handbuch des Pharmarechts, § 7 Rn.72 ff.). Es kann dahin stehen, ob der Off-Label-Use eines Arzneimittels als bestimmungsgemäßer Gebrauch anerkannt werden kann. Die Sachgerechtigkeit der Qualifizierung eines anerkannten Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch eines Arzneimittels einmal unterstellt, vermag auch sie nicht das Defizit der fehlenden arzneimittelrechtlichen Prüfung in einer den krankenversicherungsrechtlichen Anforderungen</p>
--	--	--	--

			<p>an eine zweckmäßige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung gerecht werdenden Art und Weise zu kompensieren. Insoweit greifen die gleichen Argumente, die seinerzeit das BSG bewogen haben es abzulehnen, die Zulässigkeit der Anwendung eines Arzneimittels im off-label-use zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen im Wege einer Methodenbewertung nach § 135 SGB V prüfen zu lassen.</p> <p>Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Grundsatz, dass die Ausdehnung des Anwendungsbereichs eines Arzneimittels auf weitere Indikationen nach deutschem wie nach europäischem Arzneimittelrecht eine neue, erweiterte Zulassung erfordere. Die Zulassungsvorschriften verlören zu einem erheblichen Teil ihre Bedeutung, wenn in</p>
--	--	--	--

			<p>der gesetzlichen Krankenversicherung eine Erweiterung der Anwendungsgebiete eines Arzneimittels ohne Zulassung im Wege der Anerkennung des Off-Label-Use eines Arzneimittels als bestimmungsgemäßer Gebrauch erreicht werden könnte. Der Hersteller könnte sich den Aufwand und die Kosten eines neuen Zulassungsverfahrens ersparen und stattdessen abwarten, bis sich der zulassungsüberschreitende Einsatz in der Praxis etabliert hat. Die Anwendungsbezogenheit der arzneimittelrechtlichen Zulassung stünde nur noch auf dem Papier (vgl. zu diesen Argumenten BSG, Urteil vom 19.03.2002 B 1 KR 37/00 R). Im Übrigen verlangt der Schutzbedarf der Patienten, der dem gesamten Arzneimittelrecht zugrunde liegt und in das Leistungsrecht der GKV einstrahlt, dass an die wissenschaftliche Anerkennung eines Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch keine geringeren Anforderungen</p>
--	--	--	--

			<p>gestellt werden können, als sie das BSG zur Voraussetzung eines zulässigen Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen macht. Diese Voraussetzungen sind, wie bereits ausgeführt, in Bezug auf die Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit ASS nicht erfüllt. Es besteht zwar ein Konsens in den einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften über den Nutzen einer solchen Therapie. Wie in der mündlichen Anhörung deutlich wurde, ist dieser Konsens indessen nicht durch wissenschaftlich einwandfrei geführte Studien, vergleichbar der Qualität einer Phase III-Untersuchung, untermauert.</p> <p>Der vom Stellungnehmer zitierte Text aus der Fachinformation zu Clopidogrel, die sich bei einigen Generika auch als alleinige Zulassung findet, bezieht sich ausschließ-</p>
--	--	--	--

			<p>lich auf die Monotherapie mit Clopidogrel als Sekundärprävention nach schon erfolgtem Ereignis und nicht auf die Anwendung der Kombinationstherapie mit ASS beim akuten Koronarsyndrom. Für das <u>Anwendungsgebiet des akuten Koronarsyndroms</u> (2. Spiegelstrich in der Fachinformation z.B. zu Plavix®) ist Clopidogrel + ASS bei der Indikation STEMI nur für Patienten zugelassen, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. Ein Widerspruch zur Fachinformation besteht daher nicht.</p> <p>Die Regelung nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V kann nicht herangezogen werden, da es sich um einen gänzlich anderen Regelungsbereich handelt. Die Vorgabe, dass Apotheken bei der Abgabe eines preisgünstigen Arzneimittels eines abgeben müssen, dass u.a. für ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen ist, ändert nichts an der Tatsache, dass Clopidogrel + ASS</p>
--	--	--	--

			beim akuten Koronarsyndrom nicht für den STEMI mit PCI zugelassen ist.
S. 35, Z. 31- 33	AstraZeneca	<p>Vergleichende Bewertung auf Basis der vom GBA abweichend gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <p>– Vergleich vs. Prasugrel + ASS in STEMI PCI –</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Prasugrel hat einen eingeschränkten Anwendungsbereich, welcher Patienten mit Schlaganfall in der Krankengeschichte von der Therapie ausnimmt. Bei Patienten \geq 75 Jahre oder $<$ 60 kg wird die Anwendung von Efiect[®] im Allgemeinen nicht empfohlen und wenn dieses notwendig sein sollte, sollte die Dosis auf 5 mg halbiert werden. Für diese Prasugrel Dosierung existieren bis auf pharmakokinetische/pharmakodynamische Untersuchungen keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit, so dass auch das IQWiG diese Patienten aus seiner Bewertung von Prasugrel ausgeschlossen hat. Die Auswertung</p>	<p>Wie bereits ausgeführt, ist für den G-BA das Kriterium der bestehenden arzneimittelrechtlichen Zulassung bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich.</p> <p>Für Prasugrel liegt auch für die Patienten über 75 Jahre und mit weniger als 60 kg Körpergewicht eine Zulassung vor mit reduzierter Erhaltungsdosis von 5 mg.</p> <p>Im Allgemeinen jedoch nicht empfohlen wird nach Angaben der Fachinformation die Prasugrel-Behandlung bei Patienten, die 75 Jahre und älter sind. Wenn nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den verschreibenden Arzt die Behandlung eines Patienten \geq 75 Jahre für notwendig erachtet wird,</p>

	<p>von Krankenkassendaten zeigt, dass rund 40 % aller AKS-Patienten und 37 % aller STEMI-Patienten älter als 75 Jahre sind. In PLATO waren zudem rund 7 % der Patienten leichter als 60 kg. Prasugrel ist demnach, von Einzelfällen abgesehen, für die Behandlung großer Patientengruppen mit AKS nicht einsetzbar.</p> <p>Das IQWiG besagt in der vorliegenden Bewertung, dass die Behandlung von Patienten ≥ 75 Jahre oder < 60 kg mit Prasugrel zulassungskonform erfolgt.</p> <p><i>„Für Prasugrel (+ ASS) besteht hierbei – entgegen der Einschätzung des pU – auch eine Zulassung für Patienten ≥ 75 Jahre und < 60 kg, da für diese in der Fachinformation eine Dosisreduktion optioniert wird [...]“</i> (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 35) [2]</p> <p>Formal gesehen hat Prasugrel zwar eine eingeschränkte Indikation für Patienten ≥ 75 Jahre oder $r <$</p>	<p>sollte eine reduzierte Erhaltungsdosis verschrieben werden.</p> <p>Bei den Patienten mit weniger als 60 kg Körpergewicht ist dieser Sachverhalt so nicht gegeben. Bei diesen Patienten sollte laut Fachinformation eine reduzierte Erhaltungsdosis gegeben werden, die 10 mg-Erhaltungsdosis wird dagegen nicht empfohlen.</p> <p>Insofern ist das Argument, dass Prasugrel sowohl für Patienten ≥ 75 Jahre als auch mit < 60 kg Körpergewicht nicht empfohlen wird, nicht zutreffend.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die in der Fachinformation enthaltene Aussage, Prasugrel im Allgemeinen nicht bei Patienten ≥ 75 Jahre anzuwenden, nach fachlicher Bewertung nicht auf Patienten < 60kg zu beziehen ist, ist der Therapiehinweis einschränkend dahingehend auszulegen, dass die</p>
--	--	--

		<p>60 kg, diese Interpretation der Zulassung von Prasugrel steht im Widerspruch 1. zu den Bewertungen des IQWiG zu Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom vom Juli dieses Jahres, 2. zu den Zulassungsunterlagen von Efiect® (Prasugrel) und 3. dem Therapiehinweis des G-BA zu Prasugrel.</p> <p>1. Das IQWiG war zu folgender Einschätzung gelangt:</p> <p><i>„Es fanden sich keine Anzeichen dafür, dass sich bei Patienten mit STEMI, die unter 75 Jahre alt waren, mindestens 60 kg wogen und keine TIA und keinen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen (und somit die Zulassungsbedingungen im Rahmen der TRITON-Studie für Prasugrel erfüllten), die Gesamtmortalität (...) und die kardiovaskuläre Mortalität (...) nach einer Behandlung mit Prasugrel + ASS oder Clopidogrel + ASS über 360 Tage voneinander unterscheiden.“ [8] (Hervorhebung diesseits)</i></p> <p><i>„Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus</i></p>	<p>Anwendung von Prasugrel bei dieser Patientengruppe nicht als unzweckmäßig anzusehen ist.</p> <p>Nach den Ergebnissen der TRITON-Studie zeigte sich für Patienten ≥ 75 Jahre ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Gruppe von Patienten wurde auch in der PLATO-Studie untersucht, es erfolgte jedoch keine separate Auswertung. Zwei Interaktionstests für den primären Wirksamkeitsendpunkt erbrachten keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte, für schwere Blutungen hingegen schon (STEMI-Gesamtgruppe). Daraus ergibt sich eine unsichere Datenlage sowohl hinsichtlich der Größe des Effekts als auch der Ergebnissicherheit. In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem auf Anhaltspunkten basierenden nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus.</p>
--	--	--	---

		<p><i>erfolgen. [...] Dies gilt auch für Patienten, die über 75 Jahre und älter sind, wobei die Behandlung mit Prasugrel im Allgemeinen nicht empfohlen wird." [8] (Hervorhebung diesseits)</i></p> <p><i>„Grundlage dieser vom Hersteller beantragten und schließlich zugelassenen Dosierung bei Patienten > 75 Jahre und < 60 kg stellen im Wesentlichen pharmakokinetische/pharmakodynamische Simulationen dar. Das CHMP sieht die Sicherheit (und den Nutzen) der reduzierten Dosis bei diesen Patienten allerdings nicht als ausreichend belegt an und hat eine Bestätigung durch klinische Studien gefordert, die derzeit durchgeführt werden.“ [8] (Hervorhebung diesseits)</i></p> <p>In der Folge hat das IQWiG für die Nutzenbewertung zu Prasugrel anhand der Zulassungskriterien für Prasugrel eine sogenannte Zulassungspopulation definiert, d. h. die Population der Patienten, die entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Die Zulassungspopulation erfasste Patienten, die keine Schlag-</p>	<p>Für die Gruppe der Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese liegt gemäß der Fachinformation von Prasugrel eine Gegenanzeige vor. In der TRITON-Studie wurde für diese Patientengruppe keine Reduktion im primären, kombinierten Endpunkt festgestellt, er wurde tendenziell sogar ungünstig beeinflusst. Zusätzlich zeigte sich ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen und darüber hinaus ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Diese Patienten wurden auch in der PLATO-Studie untersucht, jedoch liegt keine separate Auswertung vor. Im Sinne eines indirekten Vergleiches geht der G-BA auch bei dieser Patientengruppe von einem auf Anhaltspunkten basierenden nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus.</p>
--	--	--	--

		<p>anfälle oder TIA in der Anamnese aufwiesen, unter 75 Jahre alt waren und ein Körpergewicht über 60 kg hatten. Allein für diese Patienten wurden sodann die Endpunkte überprüft.</p> <p>Das IQWiG hat also im Jahr 2011 nachweislich die Behandlung von Patienten ≥ 75 Jahre und < 60 kg mit Prasugrel geprüft, die Datenlage aberkannt und lediglich eine eingeschränkte Zulassungspopulation seinem Abschlussbericht zu Prasugrel zu Grunde gelegt. Nun, einen Monat später, sollen die gleichen Parameter im Rahmen der Bewertung von Ticagrelor nicht mehr gültig sein.</p> <p>2. Zudem weist die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) ausdrücklich darauf hin, dass die Gabe von Prasugrel bei Patienten über 75 Jahren nicht empfohlen wird und auch die behandelnden Ärzte darüber gesondert zu informieren sind:</p> <p><i>„Its use is also not recommended in patients over 75 years of age, unless the doctor has carefully considered its benefits and risks, and regards</i></p>	<p>Wenn einzelne Fallgestaltungen innerhalb des Anwendungsgebietes nicht zweckmäßig mit der Vergleichstherapie behandelt werden können, erlaubt das im Übrigen nicht den automatischen Rückschluss, dass der zu bewertende neue Wirkstoff die einzige Behandlungsoption sei.</p>
--	--	---	--

		<p><i>treatment with Efient as necessary. (...) The materials will include information on how to prescribe the medicine safely and to remind doctors that the medicine is not recommended for patients over the age of 75 years.</i>[21] (Hervorhebung diesseits)</p> <p>In der Folge enthalten die Packungsbeilagen zu Efient® (Prasugrel) entsprechende Warnhinweise, die zeigen, dass Efient® (Prasugrel) für Erwachsene zwar zugelassen ist, aber im Allgemeinen bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, nicht empfohlen wird bzw. Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko geboten ist (z. B. bei Körpergewicht unter 60 kg, Alter von 75 Jahren oder höher). [22]</p> <p>3. Schließlich widerspricht die Interpretation des IQWiG, dass Prasugrel in dieser speziellen Population zweckmäßig sei auch dem Therapiehinweis des G-BA zu Prasugrel und damit den nach § 91 Absatz 6 SGB V verbindlichen Arzneimittel-Richtlinien.</p>	
--	--	--	--

		<p>Darin kommt der G-BA im Rahmen der Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und zu den Kosten zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Prasugrel bei Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg sowohl un- zweckmäßig, als auch unwirtschaftlich ist [23]:</p> <p><i>„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, ...).“</i></p> <p><i>„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 aus-</i></p>	
--	--	--	--

		<p><i>nahmsweise 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.</i></p> <p><i>„Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe \geq 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.“ (Hervorhebungen jeweils diesseits)</i></p> <p>Schließlich stellt der Therapiehinweis zu Prasugrel im Rahmen der Risiken und Vorsichtsmaßnahmen auch klar, dass bei diesen Patienten die Anwendung von Prasugrel auch aus Sicherheitsgründen im Allgemei-</p>	
--	--	--	--

		<p>nen nicht empfohlen wird und auf wenige Ausnahmefälle zu beschränken ist:</p> <p>„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.“ (Hervorhebungen jeweils diesseits)</p> <p>Entgegen der Auffassung des IQWiG in der Bewertung des Dossiers führt die Dosisreduktion auf 5 mg somit nicht dazu, dass die Anwendung von Prasugrel bei Patienten ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg generell zulässig oder gar zweckmäßig wäre.</p> <p>Nach alledem ist Prasugrel vielmehr zur Behandlung von Patienten ≥ 75 Jahre oder < 60kg oder mit einem Schlaganfall in der Krankheitsgeschichte im</p>	
--	--	---	--

		<p>Regelfall von der Therapie ausgenommen. Prasugrel kann demnach für große Patientengruppen mit AKS im Regelfall nicht eingesetzt werden, da rund 40 % aller Patienten mit AKS mindestens 75 Jahre alt sind und rund 7 % leichter als 60 kg.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Folgt man der G-BA Festlegung zur Vergleichstherapie, lässt sich damit schlussfolgern, dass Ticagrelor im Regelfall für diese Patientengruppen mit einem STEMI-AKS und einer PCI als allein mögliche Therapie zur Verfügung steht. Basierend auf dem G-BA Vorgehen zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei dem Prasugrel aufgrund einer direkten Vergleichsstudie gegen Clopidogrel als Vergleichstherapie für die STEMI PCI Patienten herangezogen wurde, nimmt Ticagrelor (ebenfalls basierend auf einer direkten Vergleichsstudie gegen Clopidogrel) für die kontraindizierten Patienten mit einem Schlaganfall / TIA in der Krankengeschichte bzw. die im Regelfall nicht mit Prasugrel behandelbaren STEMI/PCI Patienten \geq 75</p>	
--	--	---	--

		<p>Jahre oder < 60 kg daher im Ergebnis einen Solistenstatus ein.</p> <p>Dieser Solistenstatus des Ticagrelor sollte sich entsprechend auch in der Bewertung der Substanz niederschlagen, was derzeit noch nicht der Fall ist.</p> <p>Ergänzende Anmerkung:</p> <p>AstraZeneca möchte zudem an dieser Stelle hervorheben, dass für die in Europa zugelassene Kombination Ticagrelor + ≤150mg ASS selbst bei Anlegen der IQWiG Operationalisierung ein beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtmortalität vs. Clopidogrel + ASS in der Subpopulation STEMI PCI besteht. Für Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS konnten für diese Endpunkte weder in der AKS Gesamtpopulation, noch in den beiden Subgruppen IA/NSTEMI bzw. STEMI relevante Vorteile gezeigt werden. Auch vor diesem Hintergrund ist die Aussage „kein Zusatznutzen belegt“ gegenüber Prasugrel + ASS schwer vermittelbar (siehe Tabelle 2).</p>	
--	--	--	--

Tabelle 2: Replikation der IQWiG Operationalisierung zur Einstufung des Zusatznutzens in der zugelassenen STEMI PCI Population

	Ticagrelor vs. Clopidogrel			Prasugrel vs. Clopidogrel
	AKS gesamt	NSTEMI/IA	STEMI	STEMI
Zusatznutzen				
Überlebensdauer: Gesamt mortalität	Erheblich	Beträchtlich	Beträchtlich	- kein -
Überlebensdauer: kardiovaskuläre Mortalität	Erheblich	Beträchtlich	Gering	- kein -
Schwerwiegende Folgekomplikationen: Myokardinfarkt	Gering	Gering	Beträchtlich	Beträchtlich
Größerer Schaden				
unerwünschte Ereignisse: Dyspnoe	Beträchtlich	Beträchtlich	Beträchtlich	- kein -
unerwünschte Ereignisse: Abbruch wegen UE	Gering	Gering	- kein -	- kein -

S 3ff;
Ab-

AstraZeneca

– Vergleich vs. Clopidogrel + ASS in STEMI medika-

Aus der mit der Stellungnahme eingereichten Subgruppenanalyse ergibt sich keine

<p>schnitt 2.1</p> <p>S. 20; Ab- schnitt 2.4.2</p> <p>S. 27; Ab- schnitt 2.5.2</p> <p>S. 29; Ab- schnitt 2.5.5</p>		<p>mentös behandelt –</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Hinsichtlich der Darstellung der Daten (Interaktionstest) in dieser Subgruppe haben wir aus der Bewertung des IQWiG gelernt, dass das Institut nicht mit dem von uns gewählten methodischen Vorgehen einverstanden ist. Dennoch hält das IQWiG Interaktionstests in Ausnahmefällen für vertretbar (Gutachten, S. 20). Wir möchten dem GBA daher die vom IQWiG als „fehlend“ monierten Subgruppendaten nachreichen und bitten mit Blick auf die für alle Verfahrensbeteiligten neuen Anforderungen um nachgelagerte Berücksichtigung der Daten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um zu belegen, dass der Zusatznutzen von STEMI-Gesamt (ASS ≤ 150 mg Population, Modul 4 des Nutzendossiers S. 88ff) auch auf die Subgruppe STEMI-medikamentös (ASS ≤ 150 mg Population) übertragbar ist, haben wir eine Interaktionstestung aller vom IQWiG als bewertungsrelevant eingeschlossenen Endpunkte nach dem Faktor initial geplanter Behand- 	<p>Änderung. In der Gruppe der Patienten mit STEMI und medikamentöser Behandlung erreicht keiner der Effekte für die einzelnen Endpunkte mit Ausnahme der Dyspnoe eine statistische Signifikanz. Für die Gesamtmortalität liegt das Hazard Ratio bei 0.98 [CI 0,52; 1,87]. Damit ergibt sich noch nicht einmal ein Anhaltspunkt dafür, dass die Mortalitätsrate gesenkt wird.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird auf S. 20 ausgeführt, dass ein Interaktionstest in diesem Fall nicht ausreichend ist. Soll ein Interaktionstest hinreichend sichere Aussagen liefern, so ist die Ausgewogenheit der verglichenen Populationsgrößen zu fordern, was in diesem Fall nicht erfüllt ist.</p> <p>Die Patientenzahl von 400 im Vergleich zur Gesamtstudie wird für einen validen Interaktionstest als zu gering eingestuft.</p>
---	--	--	--

		<p>lungspfad (medikamentös vs. interventionell) vorgenommen. Keiner der durchgeführten Interaktionstests hat die Signifikanzgrenze von 0,05 unterschritten (für multiples Testen wurde nicht korrigiert). Der p-Wert für den Interaktionstest für die Gesamtmortalität lag mit 0,2478 klar über der vom IQWiG bei Metaanalysen empfohlenen angehobenen Signifikanzschwelle von < 0,2. [24]</p> <ul style="list-style-type: none"> • AstraZeneca hat im Nutzendossier klargestellt, dass gemäß Einschlusskriterien der PLATO-Studie alle STEMI Patienten für eine PCI hätten vorgesehen werden müssen. Bei insgesamt 396 (6 %) der 6307 Patienten mit STEMI (ASS ≤ 150 mg Population) gaben die Prüfarzte bei der Randomisierung an, dass eine vom Protokoll abweichende, primär medikamentöse Therapie geplant sei. Tatsächlich erhielten aber von diesen Patienten in der Ticagrelor-Gruppe 63,2 % (122 von 193) und in der Clopidogrel-Gruppe 61,6 % (125 von 203) eine Angiographie; 34,7 % bzw. 37,9 % erhielten im Laufe der Studie eine PCI und 10,4 % bzw. 8,9 % eine Bypassoperation. Diese Auswertung belegt, dass die weitere Untergliederung der Sub- 	<p>Wie bereits ausgeführt, ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der jeweilige Zulassungsstatus zugrunde gelegt worden. In diesem Fall muss eine Subgruppenanalyse vorgenommen werden entsprechend der zuerst durchgeführten Behandlung der Patienten.</p>
--	--	--	---

		<p>gruppe STEMI nach Behandlungspfaden (medikamentös vs. PCI vs. CABG) nicht realitätsgerecht ist, da in der klinischen Praxis eine starke Überlappung dieser Behandlungspfade zu beobachten ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit STEMI (medikamentös) sind auf Grund der Interaktionstests die Ergebnisse der STEMI Gesamtgruppe und damit auch der AKS Gesamtgruppe zu berücksichtigen, die im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens ausführlich dargestellt wurden. Damit wäre auch für diese Gruppe ein erheblicher Zusatznutzen anzuerkennen.</p>	
S 6; Ab- schnitt 2.1	AstraZeneca	Der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS in IA/NSTEMI (und STEMI) ist im Vergleich zu Clopidogrel + ASS auf Grund des Mortalitätsvorteils erheblich	Der G-BA bewertet den Zusatznutzen von Ticagrelor plus ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<p>S 25ff; Ab- schnitt 2.5.1</p> <p>S. 29; Ab- schnitt 2.5.5</p> <p>S 79; Ab- schnitt 5.2</p>		<p>Anmerkung:</p> <p>Ein allgemeingültiges, validiertes und akzeptiertes Verfahren zur Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens existiert bislang nicht. Bis zum Vorliegen eines solchen Verfahrens muss die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens daher individuell unter Berücksichtigung relativer und absoluter Risikoreduktion, sowie unter Berücksichtigung der Bedeutung der Indikation erfolgen.</p> <p>Das in der PLATO-Studie erzielte Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS ist aus Sicht von AstraZeneca für den Endpunkt Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität erheblich, da bei Behandlung von 1.000 Patienten über ein Jahr 14 Todesfälle und 11 Myokardinfarkte verhindert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Änderung der Einstufung des Ausmaßes des Zusatz-</p>	<p>Clopidogrel plus ASS in der Indikation IA/NSTEMI als beträchtlich. Die Begründung ist Abschnitt 2.2 der zusammenfassenden Dokumentation zu entnehmen.</p>
--	--	--	--

		<p>nutzens von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei Patienten mit IANSTEMI (und STEMI) von „beträchtlich“ auf „erheblich“.</p>	
<p>S 4; Ab- schnitt 2.1 S 25; Tabelle 13 S 45; Ab- schnitt 2.7.2.3. 4 S 56; Ab- schnitt 2.7.2.4. 4 S 59; Ab-</p>	<p>AstraZeneca</p>	<p>Weitere inhaltliche Bewertung zu ausgewählten Aspekten des IQWiG Gutachtens</p> <p>Der Vorteil im Endpunkt Myokardinfarkt ist auch in den Subgruppen (IA/ NSTEMI und STEMI) belegt</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung wiederholt aus, dass es bei der Bewertung des Endpunkts Myokardinfarkt eine Einschränkung aufgrund der limitierten Endpunktvalidität gegeben habe. Die Myokardinfarkt-Definition von PLATO beinhaltet periprozedurale Enzyminfarkte, deren klinische Relevanz laut IQWiG fragwürdig sei; zu fordern seien daher Auswertungen für die Häufigkeit symptomatischer (nicht-periprozeduraler) Myokardinfarkte auch für die AKS-Subgruppen. Da das Dossier zur Nutzenbewertung aus den oben dargestellten Gründen pri-</p>	<p>Aus den mit der Stellungnahme eingereichten Daten zu symptomatischen Myokardinfarkten ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor, so dass statt einem Hinweis nun ein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegt.</p>

<p>schnitt 2.7.2.7. 1</p>		<p>mär auf der AKS-Gesamtpopulation aufgebaut ist, erfolgte eine Darstellung der Auswirkungen des Einschlusses von sog. Enzyminfarkten auch nur für die Gesamtpopulation und zeigte einen Zusatznutzen von Ticagrelor in der Vermeidung symptomatischer (nicht-periprozeduraler) Myokardinfarkte. Es lag kein Grund vor, diese Diskussion in der ergänzenden Darstellung der Subgruppen erneut zu führen. Zudem ist es für den Verfasser eines Dossiers zur Nutzenbewertung schwer vorherzusehen, welche zusätzlichen Analysen / Fragestellung das IQWiG für relevant erachtet (allein der PLATO Studienbericht umfasst ca. 80.000 Seiten mit Tabellen).</p> <p>Auch wenn AstraZeneca das gewählte Vorgehen der separaten Nutzenbewertung in den 4 Subgruppen als nicht zweckmäßig erachtet, werden gemäß der Forderung des IQWiG hier zusätzliche Daten zum Endpunkt symptomatische (nicht periprozedurale) Myokardinfarkte für die Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI (ASS ≤ 150 mg Population) vorgelegt (siehe nachfolgende Tabelle).</p>	
-----------------------------------	--	--	--

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt „symptomatischer (nicht periprozeduraler) Myokardinfarkt“

Ergebnisse für den Endpunkt „symptomatischer (nicht periprozedurale) Myokardinfarkt“ aus PLATO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe ASS ≤ 150 mg- Population	Ticagrelor + ASS		Clopidogrel + ASS		Hazard-Ratio (95%-KI) Tica vs. Clopi	p-Wert
	Gesamt N	Ereignisse N (KM%)	Gesamt N	Ereignisse N (KM%)		
NSTEMI/IA	4725	210 (4,8%)	4751	267 (6,1%)	0,78 (0,65; 0,94)	0,0081
STEMI	3145	80 (2,8)	3162	118 (4,1%)	0,68 (0,51; 0,90)	0,0068

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

Die vorgelegten Daten belegen somit den **Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS in Bezug auf den Endpunkt symptomatischer Myokardinfarkt für die AKS-Subgruppen IANSTEMI und STEMI.** [24]

Vorgeschlagene Änderung:

Anerkennung des Belegs eines Zusatznutzens für den Endpunkt Myokardinfarkt in den Subgruppen IANSTEMI und STEMI (d. h. Aufwertung der Aussagekraft des Nachweises von Hinweis zu Beleg).

S. 71 ff;
Ab-

AstraZeneca

Angaben zu Inzidenz und Prävalenz

Der G-BA teilt die Auffassung, dass die Daten mit Unsicherheit behaftet sind und

<p>schnitt 3.2.14</p>		<p>Anmerkung:</p> <p>Die Angaben des pU zur Inzidenz und Prävalenz werden vom IQWiG als „nicht belastbar“ eingestuft. Wir können die angeführte Kritik nicht teilen, zumal auch das IQWiG in seinem Abschlussbericht zur Nutzenbewertung von Clopidogrel selbst zu dem Schluss kommt, dass die Datengrundlage zur Epidemiologie des akuten Koronarsyndroms unscharf ist:</p> <p><i>„Die Übergänge zu einer chronisch stabilen Angina pectoris wie auch zu einem NSTEMI sind fließend und die Abgrenzungen im Einzelfall unscharf. Entsprechend variieren die Angaben zur Inzidenz (ca. 350 000 bis 400 000 pro Jahr in Deutschland)“ [8;18]</i></p> <p>Zudem werden die Angaben aus der beigefügten Routinedatenanalyse zur Schätzung der Jahresprävalenz vom IQWiG zwar als plausibel jedoch als nicht ausreichend nachvollziehbar bewertet.</p>	<p>aus diesem Grund lediglich Näherungswerte bzw. Spannen angegeben werden können. Angaben zur Berechnung der Anzahl an Patienten sind in Abschnitt 2.2 zu finden.</p>
---------------------------	--	---	--

		<p><i>„Im Rahmen dieser Analyse wurde die Jahresprävalenz des AKS für das Jahr 2008 geschätzt. Ohne rezidivierende Myokardinfarkte ergeben sich daraus 383 232 Fälle pro Jahr. Die angegebenen Zahlen erscheinen zwar im Abgleich mit den anderen Quellen plausibel, sind aber auf Basis der beigefügten Anlage nicht nachvollziehbar.“</i></p> <p>Um diesem Kritikpunkt Rechnung zu tragen, wurden der Stellungnahme die Berechnung sowie die Datengrundlage noch einmal umfassend beigefügt. [25]</p> <p>Im Ergebnis bestätigt sich die Anzahl der relevanten AKS GKV-Patienten von 383.232 Fällen pro Jahr (basierend auf dem Jahr 2008). Des Weiteren wurde die Hochrechnung um die Subgruppen erweitert. So dass sich bezogen auf die vom G-BA definierten Subgruppen folgende Aufteilung ergibt:</p> <p>Tabelle 4: Anzahl der GKV Patienten mit der Indikation AKS</p>	
--	--	--	--

GKV AKS- Population	Anzahl Patienten	Anteil der Patienten an AKS Gesamt
AKS Gesamt	382.232	100,00
IA/NSTEMI	280.689	73,43
STEMI gesamt	101.543	26,56
STEMI PCI (davon mind. 37% nicht mit Prasugrel be- handelbar)	68.012 (mind. 25.164)	17,79
STEMI medi- kamentös	25.689	6,72
STEMI CABG	7.842	2,05

Im Dossier wurden die GKV Patienten ohne Verordnung eines relevanten Gerinnungshemmers von den AKS-Patienten abgezogen unter der Annahme, dass diese Patienten auf Grund von Kontraindikationen nicht für eine gerinnungshemmende duale Therapie geeignet sind.

	<p>Ebenso wurde die AKS Gesamtzahl um Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion (Kontraindikation von Ticagrelor laut Fachinformation) reduziert.</p> <p>Dem IQWiG „erschien die ... abgeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Grund der Annahme eines 40 % reduzierten Versorgungsanteils zu gering“ (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 73, Zeile 31 ff.), begründet dies jedoch nicht und unterbreitet auch keinen entsprechenden Gegenvorschlag zur Bestimmung der Höhe der Anzahl kontraindizierter Patienten. [2]</p> <p>Basierend auf den vorliegenden Daten erachten wir diese Schätzung für hinreichend valide.</p> <p>Die Höhe der Zielpopulation ergibt sich damit wie folgt:</p> <p>Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p>	
--	--	--

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation
AKS Gesamt	214.050
IA/NSTEMI	157.186
STEMI Gesamt	56.864
STEMI PCI (davon mind. 37% nicht mit Prasugrel behandel- bar)	38.087 (mind. 14.092)
STEMI medikamentös	14.386
STEMI CABG	4.392
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Festlegung der Größe der Zielpopulation, basierend auf der Auswertung von GKV-Routinedaten, insgesamt auf</p>	

		<p>214.050 Patienten; bezogen auf die vom G-BA geforderten Subgruppen:</p> <p>IA/NSTEMI: 157.186 Patienten</p> <p>STEMI PCI: 38.087 Patienten, davon sind mindestens 14.092 nicht mit Prasugrel behandelbar</p> <p>STEMI medikamentös: 14.386 Patienten</p> <p>STEMI CABG: 4.392 Patienten</p>	
S. 62 ff. Zeile 1 ff.	AstraZeneca	<p>Kosten für die GKV</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hier sei vorab an den Wortlaut der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (§ 4 Abs. 8 Satz 1 AM-NutzenV) erinnert, der da lautet:</p> <p><i>„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden</i></p>	<p>Der Bezug auf das günstigste Generikum entspricht einer wirtschaftlichen Verordnungsweise und ist daher sachgerecht. Ein Festbetrag, der alternativ hätte angesetzt werden können, besteht für Clopidogrel nicht. Verordnungszahlen bzw. -anteile verschiedener Generika können bei der Bewertung gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot nicht herangezogen werden.</p> <p>Die in § 4 Abs.8 Satz 1 AM-NutzenV nor-</p>

		<p>Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. (Hervorhebung diesseits)</p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung konkretisiert § 4 Abs. 8 Satz 3 und 4 AM-NutzenVO also ausdrücklich den Begriff der Arzneimittelkosten als „direkte Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeit-</p>	<p>mierte Anforderung, dass „die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben“ sind, ist, ausgehend von ihrem entstehungsgeschichtlichen Hintergrund, dahingehend zu interpretieren, dass darunter jene Kosten zu verstehen sind, mit denen die Krankenkassen durch die Verordnung eines Arzneimittels unmittelbar belastet werden (vgl. Schreiben des BMG vom 08.09.2006 zur Rechtmäßigkeit des Beschlusses zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von kurz wirkenden Insulinanaloga von der vertragsärztlichen Versorgung). Das bedeutet, dass z.B. gesetzlich angeordnete Herstellerrabatte bei der Ermittlung der Kosten zu berücksichtigen sind. Den Krankenkassen durch die Verordnung eines Arzneimittels möglicherweise mittelbar entstehende Kostenvorteile (z.B. Verringerung von Arbeitsunfähigkeitstagen, Krankenhauseinweisungen etc.) können danach außer Betracht bleiben.</p>
--	--	--	--

	<p>raum“. Regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind mit Blick auf „die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen“.</p> <p>Im Nutzendossier belegt AstraZeneca auf Basis von Datenerfassungen im dt. Versorgungskontext im Rahmen der PLATO Studie [26], dass bei Anwendung von Ticagrelor entsprechend der Fachinformation Kosteneinsparungen von 257 Euro pro Patient pro Jahr dadurch generiert werden, dass sich bei der „Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen“ bzw. der „Verordnung sonstiger Leistungen“ zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS Kostenunterschiede zu Gunsten von Ticagrelor ergeben, die a) regelhaft unterschiedlich i. S. der AM-NutzenVO und b) für „die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen“ sind.</p> <p>Das IQWiG hingegen definiert auf Basis des vorgelegten Gutachtens zu Ticagrelor ein von der AM-NutzenVO ab-</p>	<p>Dem entspricht die Regelung in § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, wonach die direkten Kosten für die GKV maßgeblich sind. Unter direkten Kosten wird der zusätzliche Ressourcenverzehr verstanden, der unmittelbar mit der Anwendung einer medizinischen Behandlung verbunden ist (Bußmann-Weigl, Der Wirtschaftlichkeitsbegriff im SGB V und die ökonomische Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, Bremen 2004, Seite 63 f. m.w.N. in Fußnote 12.) Unterscheiden lassen sich dabei direkte medizinische Kosten, die unmittelbar durch die Behandlung selbst entstehen, etwa Medikamente, Laborkosten oder auch Personalkosten und direkte nicht-medizinische Kosten, etwa Kosten einer Diät oder Transportkosten (Bußmann-Weigl a.a.O).</p> <p>Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsin-</p>
--	--	---

	<p>weichendes Vorgehen zur Relevanz und zum Einschluss von Kostendaten. Dabei sind nur zusätzliche GKV-Leistungen für das IQWiG von Bedeutung, welche laut Fachinformation entstehen (S.68, Zeile 3 ff). Dem entsprechend gibt das IQWiG an, dass bspw. die Kosten, die der GKV durch zusätzliche Nierenfunktionstests in Höhe von 0,80 Euro pro Einheit entstehen (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 68, Tabelle 25) in der Kostenberechnung berücksichtigt werden müssen. Gleichzeitig werden die im Dossier aufgeführten Kosten, die durch Einsatz von Ticagrelor beispielsweise durch die Vermeidung zusätzlicher Koronarinterventionen in Höhe von 2.717,91 Euro (Kosten PCI ohne Stent, Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 3, S. 52, Tab. 3-8) pro Intervention entstehen als nicht relevant eingestuft. [2]</p> <p>Damit verkennt das IQWiG die Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenVO. Diese Regelung fordert nicht, dass sich die Kostenunterschiede aus der Fachinformation ergeben müssen, sondern, dass bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Dies war hier der Fall, da Ticagrelor im Rahmen der die</p>	<p>formation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede zu berücksichtigen. Das bedeutet, dass sich entsprechende Unterschiede aus den Angaben der Fach- oder Gebrauchsinformation ableiten lassen müssen. In der IQWiG-Nutzenbewertung ist die Überprüfung der Nierenfunktion entsprechend berücksichtigt worden.</p> <p>Gesundheitsökonomische Analysen sind nicht Teil der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und entsprechen daher auch nicht den Dossievorgaben.</p>
--	--	--

	<p>Kosteneinsparungen belegenden PLATO-Studie entsprechend der Fachinformation angewendet worden ist.</p> <p>Weder das IQWiG noch der G-BA sind befugt, den Wortlaut der AM-NutzenVO dahingehend einzuschränken, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung fänden, die sich durch zusätzliche GKV-Leistungen nach der Fachinformation ergeben können, nicht jedoch Kostensparnisse aufgrund nachweislich vermiedener Inanspruchnahmen ärztlicher Behandlung oder Verordnungen sonstiger Leistungen in Folge der <i>Anwendung</i> des Arzneimittels entsprechend der Fachinformation.</p> <p>Die von AstraZeneca vorgelegten Ergebnisse finden keinerlei Berücksichtigung in der Bewertung (siehe auch IQWiG Dossierbewertung, Seite 74). [2] Eine inhaltliche Begründung für die Nicht-Berücksichtigung liefert das IQWiG nicht, abgesehen von der Aussage:</p> <p><i>„Dies entspricht nicht den im Dossier geforderten Inhalten. Die daraus [aus der gesundheitsökonomischen Analyse] resultierenden Angaben und Ergebnisse werden nicht berücksichtigt und nicht be-</i></p>	
--	---	--

		<p><i>wertet.“ (siehe auch IQWiG Dossierbewertung Seite 71, Zeilen 2-3) [2]</i></p> <p>Dieses Vorgehen führt nach Auffassung von AstraZeneca zu einem Missverhältnis in der Abbildung tatsächlich entstehender für die Krankenkassen relevanter Kosten und den theoretischen Kosten fachinformationsbasierter empfohlener Zusatzleistungen.</p> <p>Des Weiteren verwirft das IQWiG, ebenfalls ohne dies inhaltlich zu begründen, die Kosten-Effektivitätsauswertung die AstraZeneca im Value Dossier vorgelegt hat (siehe auch Dossierbewertung, Seite 71). [2] Die berechneten Kosten einer Ticagrelor Therapie pro gewonnenes Lebensjahr in Höhe von 2.983 Euro bleiben damit ohne erkennbaren Grund unberücksichtigt.</p> <p>Basierend auf dieser Position des IQWiG verwirft das Institut sämtliche seitens AstraZeneca durchgeführte Berechnungen zu den GKV relevanten Kosten einer Ticagrelortherapie.</p> <p>Gleichwohl AstraZeneca das Vorgehen des IQWiG, wel-</p>	
--	--	--	--

		<p>ches nicht inhaltlich begründet wird, im Hinblick auf den Ein- bzw. Ausschluss von Kosten mit vermeintlicher GKV Relevanz, wie oben dargestellt, nicht konform geht, haben wir entsprechend der Beispielberechnung für die IA/NSTEMI Gruppe die Kostenberechnungen für die restlichen Subgruppen vorgenommen [28].</p> <p>Es bleibt zudem anzumerken, dass die vom IQWiG geforderte Berücksichtigung allein des günstigsten Clopidogrels in keiner Weise der Verordnungsrealität in Deutschland entspricht. So entfielen in den letzten 12 Monaten September 2010-August 2011 rund 47,2 % der verordneten Tabletten auf TAD (und den Originalhersteller Sanofi-Aventis. Lediglich 0,3 % der Verordnungen entfielen auf das preisgünstigste Hormosan Clopidogrel, welches laut G-BA als Referenzpreis herangezogen werden soll. [27]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die alleinige Berücksichtigung fachinformationsspezifischer Zusatzkosten führt zu einer Überschätzung GKV relevanter Kosten von Ticagrelor gegenüber der Vergleichstherapie. Die Kosteneinsparungen von 257</p>	
--	--	--	--

	<p>Euro, welche Ticagrelor im Rahmen der PLATO Zulassungsstudie zeigen konnte, sind in der Berechnung der zusätzlichen GKV Kosten mindernd zu berücksichtigen.</p> <p>Damit ergäben sich, würde die gesamte zulässige AKS Population mit Ticagrelor anstelle des günstigsten Clopidogrel Generikums therapiert werden, zusätzliche Jahrestherapiekosten von Ticagrelor im Vergleich zur günstigsten im Markt verfügbaren Clopidogreltherapie in Höhe von maximal 145,2 Mio. Euro unter Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte und den obig genannten Einsparungen. (ausführliche Darstellung zu den Berechnungen gemäß IQWiG Vorgaben vgl. [28]). Hier bleibt anzumerken, dass weder die Berücksichtigung des günstigsten Clopidogrels als Referenzpunkt noch ein 100%iger Marktanteil von Ticagrelor in der gesamten AKS Population die Verordnungsrealität abbilden.</p>	
--	---	--

Literatur

- [1] AstraZeneca. Replikation der IQWiG-Methodik zur Nutzenbewertung (inkl. Ausmaß des Zusatznutzens) wenn Clopidogrel als Komperator akzeptiert würde. 2011. Unpublished Work
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag: A11-02.2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
- [3] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.
- [4] Hamm C, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 1-56.
- [5] Van De Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.
- [6] Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-25555.
- [7] Bundessozialgericht 1S. Sandoglobulin, Off-Label Gebrauch und Erstattung durch die GKV.2002 Aktenzeichen: B 1 KR 37/00 R [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.juris.de>.
- [8] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag: A09-02.2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
- [9] Mylan dura. Fachinformation Clopidogrel dura.2010 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [10] Teva. Fachinformation Clopidogrel HCS 75 mg Filmtabletten.2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

- [11] Aluid Pharma. Fachinformation Clopidogrel AL 75 mg Filmtabletten.2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [12] Heumann Pharma. Fachinformation Clopidogrel Heumann 75 mg Filmtabletten.2010 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [13] Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Clopidogrel Hormosan 75 mg Filmtabletten.2010 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [14] Stadapharm GmbH. Fachinformation Clopidogrel STADA 75 mg Filmtabletten.2010 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [15] mibe GmbH. Fachinformation Clopidolul 75 mg Filmtabletten.2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [16] Wörwag Pharma. Fachinformation Clopigamma 75 mg Filmtabletten.2010 [letzter Zugriff 01 06 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [17] Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP advice on PLATO study design. 2005. Unpublished Work
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom.2009 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
- [19] Boston Scientific. Taxus Liberté / Taxus Liberté Long. 24-10-2011
- [20] Boston Scientific. Promus Element / Promus Element Long. 24-10-2011
- [21] European Medicines Agency. Assessment report for Efient. S. S.1f. 2009 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf.
- [22] Lilly Daiichi Sankyo. Fachinformation Efient 5mg/10mg.2011 URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage IV - Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. S. S.122ff. 2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/83-691-270/AM-RL-IV-Therapie_2011-10-13.pdf.

- [24] AstraZeneca. Ticagrelor IQWiG Response - Zusatzanalysen PLATO. 2011. Unpublished Work
- [25] Hör, A. and Berendt, S. Patienten mit Akutem Koronarsyndrom in der Gesetzlichen Krankenversicherung. 1-18; 2011. Unpublished Work
- [26] Janzon M, Lundborg E, Henriksson M, Levin LA, Hauch O, Mark DB, et al. Abstract 17295: Health Economics in the PLATelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Randomized Trial: Report on Within Trial Resource Use Patterns. Circulation 2010; 122(21): A17295.
- [27] IMS Health. Umsatzdaten Clopidogrel.2011 [letzter Zugriff 24 10 2011]. URL: IMS Data view.
- [28] AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2011. Unpublished Work

6.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	<< 25.10.2011 >>
Stellungnahme zu	<< Ticagrelor/Brilique [®] , Nr 96, A11-02, Version 1.0, 29.09.2011>>
Stellungnahme von	<< Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de >>

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhaltliche Kritik an der Verfahrens- und Bewertungsweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (vgl. Anhang A Ticagrelor - Nutzenbewertung A11-02)</p> <p>Operationalisierung der Begriffe für das Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>In der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzen entwickelt das IQWiG eine Klassifizierung der klinischen Relevanz nach zwei Richtungen: eine Kategorisierung sowohl der Zielvariablen klinischer Studien als auch der Effektstärken der jeweiligen Zielvariablen. Wenn der jetzt vorliegende Vorschlag eine Vorlage zur Diskussion ist, wäre dies sehr begrüßenswert. Sollte jedoch die Vorlage bereits ohne Diskussion in Entscheidungen münden, müsste sie aus den noch zu nennenden Gründen erst einmal abgelehnt werden.</p> <p>Zielvariablen sind nach drei Kategorien der Relevanz entsprechend einge-</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

teilt (siehe Anhang A, Ticagrelor - Nutzenbewertung A11-02, IQWiG S. 87). Das Ausmaß einer vorhandenen Effektstärke wird ebenfalls in drei Kategorien dargestellt: erheblich, beträchtlich, gering. Die Feststellung über das Zutreffen einer bestimmten Kategorie von Effektstärke wird an der oberen Grenze des 95 % Konfidenzintervalls (CI) in der Meta-Analyse aller zutreffenden Studien gemessen.

In einer virtuellen Analyse wird festgestellt, wie die Grenze G einer verschobenen Hypothese zu wählen sei, damit die Meta-Analyse die gleiche Power besitzt wie die ursprünglichen (beiden gleichartigen) Studien, diese verschobene Null-Hypothese abzulehnen. Gleichwertig dazu ist, dass das 95 % CI der Meta-Analyse ganz unter der Grenze G liegt. Dieses G kann man (entsprechend IQWiG) approximativ so wie auf Seite 89 angeben aus den gewünschten Effekten (Tabelle 1) berechnen.

- (i) Die Studienergebnisse sind homogen und in allen Studien ist die Effektstärke die gleiche.
- (ii) Es sind mindestens zwei Studien im sehr ähnlichen Design durchgeführt worden (ähnliche Fallzahlen, ähnliche Annahmen, gleiche Indikation, gleiche Zielvariable, gleiche Dosis, etc.).

Tabelle 1

Gewünschte Effekte des RR	erheblich	beträchtlich	gering
1 Mortalität	0,5	0,83	< 1
2 schwerwiegende Symptome/NW/ Lebensqualität	0,17	0,67	< 1
3 Nichtschwerwiegende Symptome/ NW	–	0,33	0,67

Die gewünschten Effekte sind im Normalfall die (relevanten) Effekte, die in der Fallzahlplanung der Studien unter der Alternativhypothese genannt werden. Der vom IQWiG hier genannte Wert von 0,5 ist jedoch für Mortalitätsstudien realitätsfern. Beispiele sind rar für Studien mit Mortalität bzw. schwerwiegender Morbidität, die eine Halbierung der Mortalitätsrate unter der a priori geplanten Alternativhypothese angenommen haben. Zudem ist die **„gewünschte“ Reduktion der Mortalitätsraten abhängig von dem absoluten Risiko**, d. h. von der Mortalitätsrate unter der Vergleichssubstanz. Es stellt sich die Frage, warum eine Reduktion der Mortalitätsrate von 10 % auf 5 % als erheblich bezeichnet werden sollte, eine von 35 % auf 30 % jedoch nicht einmal beträchtlich.

Ebenso arbiträr sind die Grenzen für die übrigen gewünschten Effekte. Sie sind jedenfalls nicht auf Basis einer abgeschlossenen wissenschaftlichen Diskussion entstanden. Daraus ergibt sich, dass auch eine solche wis-

senschaftliche Unterstützung für die oberen Grenzen G für die Konfidenzintervalle nicht vorhanden ist. Diese oberen Grenzen ergeben sich nach den Berechnungen des IQWiG nach der auf Seite 86 genannten approximativen Formel für die obere Grenze für das 95 % CI des Relativen Risikos RR (zu beurteilende Therapie)/(zweckmäßige Vergleichstherapie).

Tabelle 2

Obere 95 % CI Grenze G für das RR	erheblich	beträchtlich	gering
1 Mortalität	0,85	0,95	1
2 schwerwiegende Symptome/NW/ Lebensqualität	0,75	0,90	1
3 Nichtschwerwiegende Symptome/ NW	–	0,80	0,90

Nun könnte man behaupten, dass der Weg, wie diese Grenzen gefunden wurden, nicht weiter relevant ist, wenn die Grenzen als solche akzeptabel sind. Im Prinzip bildet Tabelle 2 die Relationen zwischen den Effektstärken und der klinischen Relevanz der Endpunkte korrekt ab (damit ist gemeint, dass z. B. für eine Effektstärke „erheblich“ die Grenze für die Mortalität höher sein kann als bei schwerwiegenden Sympto-

men/Nebenwirkungen, und dass Grenzen für „erheblich“ enger sein können als für „beträchtlich“, und diese wiederum enger als für „gering“). **Es fehlt aber die Flexibilität, die nötig ist, um verschiedenen Indikationsgebieten und insbesondere unterschiedlichen *absoluten* Risiken gerecht zu werden. Es ist neben allen anderen Punkten zu begründen, warum nur das *relative* Risiko in die Relevanzbetrachtung eingeht. Eine Konsensfindung sollte hier angestrebt werden.**

Beim Endpunkt Mortalität ist es nicht selten, dass nur eine Studie durchgeführt werden kann, denn ist erst einmal eine Überlegenheit in einer Studie gezeigt, so lässt sich eine solche Studie unter anderem auch aus ethischen Erwägungen nicht wiederholen. Also müsste gleich eine Studie geplant werden, die die genannten Grenzen einhält. Geht man davon aus, dass ein Medikament die Mortalität von 25 % auf 20 % senken kann (was durchaus als relevant und erheblich bezeichnet werden kann), so sind knapp 20.000 Patienten pro Gruppe nötig, um eine 90 %-Power zu erreichen, damit das 95 % CI für das RR unter 0,85 bleibt.

In kardiovaskulären Bereichen, aber auch in anderen Indikationen sind kombinierte Endpunkte die Regel. Diese enthalten zwar die Mortalität, sind aber durch andere („nur“) schwerwiegende Symptome hauptsächlich bestimmt wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Hier würde also die Grenze 0,75 zutreffen, aber auch hier wird in der Regel nur eine Studie möglich

sein, und die Fallzahlen würden erheblich weiter steigen, was die Durchführung solcher Studien weiter erschweren würde. Eine Studie mit den Eventraten 25 % (zweckmäßige Vergleichstherapie) und 20 % (zu beurteilende Therapie) wie oben wäre dann bei einer Grenze von 0,75 schon gar nicht mehr möglich, weil nur eine Power von 2,5 % erreicht werden kann.

Zwei weitere Punkte lassen die Gültigkeit fixer Relevanz-Grenzen fragwürdig erscheinen:

Üblicherweise werden die zu konstruierenden Konfidenzintervalle aus großen Studien oder aus Meta-Analysen gewonnen. In diesen Fällen (große Fallzahlen) wird eine entscheidende Schwäche von Konfidenzintervallen bei der Relevanzbetrachtung nicht sichtbar. Konfidenzintervalle sind im strengen biometrischen Sinn nur dann als Methode bei der Relevanzbetrachtung einsetzbar, wenn es sich um geplante bzw. a priori planbare Vergleiche handelt. In allen anderen Fällen kommen ihnen im strengen Sinn nur deskriptive bzw. explorative Eigenschaften zu. In zwei häufig angewandten Praktiken zeigt sich jedoch ein negativer Einfluss der Konfidenzintervalle auf die Erreichung der angegebenen Grenzen:

- (i) Post-hoc Subgruppenbildung
- (ii) Post-hoc indirekte Vergleiche

Subgruppenbildung erfolgt in Meta-Analysen fast immer post hoc. Schon aus diesem Grund sollte eigentlich klar sein, dass Konfidenzintervalle nur explorativen Charakter haben, eine Tatsache, die oft ignoriert wird. Zudem sind durch die eingeschränkte Fallzahl eine geringere Präzision und damit weite Konfidenzintervalle die Folge.

Ähnliches gilt bei indirekten Vergleichen. Auch bei diesen kommt es in der Regel zu einer höheren Variabilität (wegen der Addition der Varianzen) und folglich zu breiteren Konfidenzintervallen. Die virtuellen Ableitungen im Appendix A scheinen auf der Basis direkter Vergleiche und dem gesamten zur Verfügung stehenden Patientenkollektiv gedacht worden zu sein und daher nicht ohne weiteres auf die genannten Fälle übertragbar. Es sollte dargelegt werden, wie in den hier genannten Fällen verfahren werden soll.

Zum jetzigen Zeitpunkt stellt sich zudem die Frage inwieweit eine indikationsübergreifende Operationalisierung auch für andere – als die in der vorliegenden frühen Nutzenbewertung besprochenen – Indikationen sinnvoll sein wird. Möglicherweise wird die quantitative Operationalisierung (z. B. der Zielgrößenkategorien Mortalität oder schwerwiegender Symptome) des Ausmaßes des Zusatznutzens bei z. B. Antidementiva, Antidepressiva und in der Onkologie eingesetzten Wirkstoffen abweichenden Forderungen genügen müssen.

	<p>Inhaltliche Kritik an den Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschuss (auf Grundlage u. a. der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV, SGB V) bzw. den daraus resultierenden Konsequenzen:</p> <p>Kritisiert wird, dass die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendigerweise an die Zulassung eines Arzneimittels geknüpft wird und die Zulassung damit andererseits schon als hinreichender Beleg für Nutzen und Zweckmäßigkeit dient: Die resultierenden Herausforderungen werden insbesondere deutlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zugelassenen Indikation nicht belegt ist, • wenn die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Heranziehen indirekter Vergleiche resultiert und • wenn aus Analysen nicht stratifiziert randomisierter Untergruppen und nicht präspezifizierten statistischen Analysen Belege abgeleitet werden. <p>Auch die Tatsache, dass sich das Verfahren und damit auch das IQWiG über anerkannte methodische Limitationen hinwegsetzt, ist kritikwürdig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Ticagrelor-Nutzenbewertung A11-02 macht es den Anschein, dass vom IQWiG indirekte Vergleiche (basierend zudem auf Sub- 	<p>Es entspricht den Vorgaben in § 6 Abs. 3, 5. Kapitel der Verfahrensordnung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, sofern es sich um eine Arzneimittelanwendung handelt, grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben muss. Die arzneimittelrechtliche Zulassung gilt insofern grundsätzlich als Mindestvoraussetzung.</p> <p>Nach dem Willen des Gesetzgebers ist der Nutzen eines Arzneimittels durch die Zulassung im Sinne einer widerleglichen Vermutung als belegt anzusehen (Umkehrschluss aus § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V).</p> <p>Nach den Regelungen in § 5 Abs. 5 AM-NutzenV können indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wenn</p>
--	--	--

	<p>gruppen) mit den gleichen Maßstäben beurteilt werden wie direkte Vergleiche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus Sicht der AkdÄ sollten Ergebnisse für Subgruppen aus den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv abgeleitet werden, und geprüft werden, ob die für die Bildung von Subgruppen entscheidenden Merkmale signifikant mit dem Gesamtergebnis interagieren (Interaktionstest). Voraussetzung für eine sich daran ggf. anschließende post-hoc Subgruppenanalyse muss sein, dass das Merkmal der Subgruppenbildung unter klinischen und Versorgungsaspekten sinnvoll ist und sich eindeutig aus Basischarakteristika ableiten lässt. <p>Dies hat in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Konsequenz:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wird, wird Prasugrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) festgelegt. Der Nutzen von Prasugrel in dieser Indikation ist nicht belegt (IQWiG 2011). 2. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der PLATO- mit der TRITON-Studie bei Patienten mit Myokardinfarkt mit STEMI und Durchführung einer PCI verglichen. <p>Aufgrund des Studiendesigns dürften die Ergebnisse der TRITON-Studie</p>	<p>keine direkten Vergleichsstudien vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen. Über die Validität der indirekten Vergleiche ist im jeweiligen Fall zu entscheiden.</p> <p>Im vorliegenden Fall zu Ticagrelor wurde ein indirekter Vergleich zu Prasugrel + ASS durchgeführt. Auf Limitationen wurde vom IQWiG hingewiesen.</p> <p>Eine statistische Signifikanz wurde für keinen der untersuchten Endpunkte erreicht.</p> <p>Die späte Gabe von Clopidogrel in der TRITON-Studie wurde im IQWiG-Abschlussbericht zu Prasugrel bereits adressiert, betraf aber primär die Indikation</p>
--	--	--

	<p>den Vorteil von Prasugrel versus Clopidogrel überschätzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beide Arzneimittel durften nur deutlich verzögert nach Symptombeginn gegeben werden, > 30 Std. – bis Kenntnis des Angiographiebefundes! Das benachteiligt Clopidogrel mit seinem verzögerten Wirkeintritt mehr als Ticagrelor! • In TRITON wurden viele (und mehr als in PLATO) klinisch stumme, periprozedurale „Enzyminfarkte“ erfasst, deren Relevanz strittig ist. <p>Nach Ansicht der AkdÄ wurde dieser Punkt vom IQWiG zwar thematisiert und es ist wahrscheinlich, dass diese Punkte beim Kollektiv mit STEMI zu keiner relevanten Verzerrung geführt haben. Ausreichend belegt scheint dies jedoch nicht zu sein.</p> <p>Das Vorhandensein oder Fehlen eines Zusatznutzens von Ticagrelor im Vergleich zu Prasugrel bei der Therapie von Patienten mit Myokardinfarkt mit STEMI die mit einer PCI behandelt werden, kann nach Ansicht der AkdÄ nur mittels Durchführung einer direkten Vergleichsstudie belegt werden. Diese liegt nicht vor.</p> <p>3. In der Indikation Instabile Angina pectoris (IA) und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI), d.h. IA/NSTEMI wurde die Bewertung auf Patienten mit einer Begleittherapie ≤ 150 mg ASS beschränkt, die durch</p>	<p>IA/NSTEMI, da die Gabe der Studienmedikation an die Entscheidung zur Durchführung einer PCI gebunden war.</p> <p>Beim STEMI liegt in Abgrenzung zum NSTEMI/IA der Zeitpunkt der PCI aufgrund der Akutsituation nah am Symptombeginn, daher spielt die Frage der Vorbehandlung beim STEMI keine so große Rolle, als dass sich daraus derart relevante Unterschiede zwischen den Studien ergeben, die einen indirekten Vergleich grundsätzlich ausschließen würden.</p> <p>Die Problematik der Aussagekraft periprozeduraler „Enzyminfarkte“ wurde vom IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert.</p>
--	--	---

	<p>den Zulassungsstatus von Ticagrelor vorgegeben war. Ein Selektionsbias ist durch die post-hoc Subgruppenanalyse nicht auszuschließen, zumal keine stratifizierte Randomisierung nach den genannten Unterformen des akuten Koronarsyndroms vorgenommen wurde. Durch Reduzierung der Fallzahl besitzt die Analyse geringere Power.</p> <p>Da einige Analysen jedoch zeigen, dass höhere ASS-Dosen mit einem verminderten Ansprechen auf Ticagrelor assoziiert sind (AstraZeneca 2010) ist es nachvollziehbar und begründet, dass vom IQWiG nur die Population ausgewertet wurde, die als Begleittherapie ASS in einer Dosierung von 75-150 mg erhielt.</p> <p>4. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes Myokardinfarkt mit STEMI bei Patienten, die medikamentös behandelt wurden, bleibt unklar, welche Daten das IQWiG vom pharmazeutischen Unternehmen erhalten hat und welche Daten es für erforderlich angesehen hätte. Aus Sicht der AkdÄ erscheint die Auswertung von post-hoc Subgruppen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit STEMI und medikamentöser Therapie fraglich (nicht stratifizierte randomisierte Subgruppen und nicht zuvor spezifiziertere statistische Analysen).</p> <p>Es sollte die wissenschaftliche Notwendigkeit für die Durchführung einer</p>	<p>Direkte Vergleichsstudien liegen in diesem Fall nicht vor und auch keine anderen Studien, die sich für einen indirekten Vergleich eignen würden. Am Ergebnis der Nutzenbewertung ergibt sich keine Änderung.</p> <p>Der G-BA teilt die Auffassung der AKDÄ, dass direkte Vergleichsstudien die höhere Aussagesicherheit zum Zusatznutzen haben und daher, falls vorhanden, zu bevorzugen wären. Im Rahmen der Frühbewertung des Zusatznutzens nach §35a SGB V, wird die verminderte Aussagesicherheit eines indirekten Vergleichs insofern akzeptiert, als dass auch für Vergleiche zwischen Arzneimitteln, für die keine direkten Vergleiche vorliegen, ein Zusatznutzen bewertet wird. Der Verord-</p>
--	---	---

	<p>prospektiven klinischen Studie diskutiert werden.</p>	<p>nungsgeber hat die Möglichkeit des indirekten Vergleichs in der AM-NutzenV explizit eröffnet. Sollten direkte Vergleichsstudien zwischen z.B. Ticagrelor und Prasugrel in der Zukunft verfügbar sein, kann das Verfahren der Zusatznutzenbewertung neu gestartet werden, dann unter vorrangiger Berücksichtigung der direkten Vergleichsstudie.</p> <p>Es ist zutreffend, dass auf Basis der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie post-hoc-Subgruppenanalysen erforderlich werden. Aus Sicht des G-BA besteht jedoch derzeit keine Alternative zu diesem Vorgehen. Die Validität einer Subgruppenanalyse muss jedoch im jeweiligen Einzelfall bewertet werden. Für die Zukunft wä-</p>
--	--	---

		re es anzustreben, dass klinische Studien prospektiv hinsichtlich der entsprechenden Fragestellungen geplant werden.
	<p>Konsequenzen aus der inhaltlichen Kritik an der Verfahrens- und Bewertungsweise des IQWiG (vgl. Anhang A Ticagrelor – Nutzenbewertung A11-02)</p> <p>In der Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor in der Indikation IA/NSTEMI stimmt die AkdÄ der Ticagrelor - Nutzenbewertung A11-02 zu. Der im IQWiG Bericht vorgenommenen Kategorisierung der Mortalitätsreduktion als einen „beträchtlichen“ – zwischen geringem und erheblichem – Zusatznutzen kann in diesem Fall gefolgt werden. Ein beträchtlicher Zusatznutzen soll nach der AM-NutzenV bei einer „moderaten Verlängerung der Lebensdauer“ vorliegen. Grundsätzlich wird aber auf die Kritik der AkdÄ an der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und deren ausführliche theoretische Begründung (siehe oben) verwiesen. Insbesondere da bei der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens absolute Risiken nicht berücksichtigt wurden.</p>	
	<p>Weitere Anmerkungen</p> <p>Die AkdÄ betrachtet die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor bei</p>	

	Patienten mit Myokardinfarkt mit STEMI , bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde, für nachvollziehbar.	
--	--	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten: 20, 39, 47, 48	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Anmerkung: Interaktionstests/Subgruppenanalysen: Eine bessere Präzisierung welche Daten das IQWiG vom pharmazeutischen Unternehmen bekommen hat und welche Daten es für erforderlich angesehen hätte wäre wünschenswert. Vorgeschlagene Änderung:	Die Anmerkung wird für weitere Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geprüft.

Literatur:

AstraZeneca: Advisory Committee Briefing Document: Ticagrelor NDA 22-433 Briefing Document for Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, 23 June, 2010.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Bericht Nr. 89, A09-02, Jahr 2011: Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom (Abschlussbericht): https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf. Köln, 11.07.2011. Zuletzt geprüft: 20.10.2011.

6.3 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	25.10.2011
Stellungnahme zu	Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV Dossierbewertung: Auftrag A11-02 vom 29.09.2011
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Zielstattstr. 48 81379 München

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	<p>Allgemeine Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei STEMI/PCI</p> <p>Bezugnahme auf S.3 Punkt 2.1.Kurzfassung der Nutzenbewertung, Komparator Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde.</p> <p>Für die Indikation STEMI/PCI wurde vom GBA die zweckmäßige Vergleichstherapie Prasugrel + ASS festgesetzt und vom IQWiG in der Nutzenbewertung so übernommen.</p> <p>Da von einem Beschluss zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weitreichende Konsequenzen für die mittelbar und unmittelbar betroffenen pharmazeuti-</p>	<p>Die Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt 2.1 zu entnehmen.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim STEMI mit PCI beruht insbesondere auf dem Zulassungsstatus. Prasugrel plus ASS besitzt für diese Indikation eine Zulassung als grundsätzliche Mindestvoraussetzung, Clopidogrel plus ASS hingegen nicht.</p>

	<p>schen Unternehmen ausgehen, wäre es wünschenswert, eine ausführliche schriftliche Begründung zu formulieren, die für die Öffentlichkeit transparent einsehbar ist.</p> <p>Wenn man die Entscheidung des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei STEMI PCI reflektiert, impliziert sie zum einen, dass Prasugrel grundsätzlich eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet hat und zum anderen, dass Prasugrel die medizinisch allgemein anerkannte Therapie in dieser Indikation darstellt. Somit wäre aus unserer Sicht ein potenzieller Bewertungsbedarf nach § 35 a SGB V von Prasugrel in der Indikation STEMI PCI weder notwendig noch logisch möglich.</p>	
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	<p>Bezugnahme auf S. 24: 2.4.4 Ergebnisse zur Indikation STEMI (CABG) der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>„Zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit einer ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI (CABG) wurde keine Studie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ticagrelor bezüglich dieser Indikation ist</i></p>	<p>Der Begründung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1 enthält auch Ausführungen zur ASS-Monotherapie beim STEMI (CABG). ASS besitzt im Gegensatz zu Clopidogrel eine Zulassung für diese Indikation.</p>

	<p><i>somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher zwar keinen Zusatznutzen für diese Population ableitete, sie jedoch lediglich als Subgruppe betrachtete und einen Gesamtzusatznutzen für das Therapiefeld AKS auf Basis der PLATO-Studie in Anspruch nahm.“</i></p> <p>Allgemeine Anmerkung:</p> <p>Die Aufschlüsselung der Populationen nach weiterführender Invention (CABG, medikamentöse Behandlung, PCI) ist aus unserer Sicht sinnvoll und nachvollziehbar. Darüber hinaus ist diese Transparenz bei der Beurteilung des Nutzens eines Medikaments in der AKS Therapie notwendig – speziell im Hinblick auf einen möglichen interventionsbedingten Confounder (Störfaktor). Jedoch ist der Ansatz eines Vergleiches <i>Ticagrelor + ASS mit einer ASS-Monotherapie</i> aus unserer Sicht nicht zweckmäßig:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Er lässt sich in der klinischen Realität nicht abbilden, da bei STEMI-Patienten entsprechend den Leitlinien aufgrund des EKG-Befundes in der Regel eine schnelle duale 	<p>Nach dem Beschluss des G-BA vom 16.Dezember 2010 ist, von den dort genannten Ausnahmetatbeständen für Clopidogrel plus ASS abgesehen, das Ziel der Behandlung mit ASS allein zweckmäßiger zu erreichen ist, da ASS der am besten untersuchte Arzneistoff ist. Die Ausnahmetatbestände für eine Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel plus ASS beim akuten Koronarsyndrom betreffen die Indikation IA/NSTEMI und die Anwendung beim STEMI bei Patienten, für die eine Thrombolyse infrage kommt. Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit STEMI, denen bei einer PCI ein Stent implantiert wurde, sind nicht Gegenstand dieser Regelung.</p>
--	---	--

	<p>Thrombozytenaggregationstherapie begonnen wird. D.h. die duale Thrombozytenaggregations-Therapie erfolgt vor Abklärung der koronaren Anatomie im Katheterlabor.</p> <p>2) Eine Umsetzung eines derartigen Vergleiches – im Rahmen einer Studie – würde nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Akuttherapie des AKS-Patienten zur einer wesentlichen Gefährdung des Patienten führen und daher höchstwahrscheinlich von einer Ethikkommission nicht genehmigt werden.</p> <p>Aus der Sicht von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH ist der zweckmäßige und nach dem aktuellen Stand der ESC Leitlinie korrekte Komparator für die zu bewertende Kombination Ticagrelor + ASS bezüglich des Patientenkollektives STEMI/CABG die Kombination Clopidogrel + ASS.</p>	
--	--	--

<p>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</p>	<p>Bezugnahme auf S.10 Punkt 2.3.2 Studiencharakteristika der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>„Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Bei beiden Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für Ticagrelor bzw. Prasugrel. In beiden Fällen führten Subgruppenanalysen zu einer Einschränkung der Zulassung. Die zulassungskonforme Anwendung von Ticagrelor und Prasugrel in den jeweils relevanten Indikationen (IA/NSTEMI und STEMI [PCI]) erfordert folgende Einschränkungen der Gesamtstudienpopulationen von PLATO und TRITON: Erforderlich ist für PLATO eine ASS-Erhaltungsdosis von ≤ 150 mg, für TRITON die Bereinigung der Population um Patienten ≥ 75 Jahre mit einem Körpergewicht < 60 kg sowie mit Schlaganfall / TIA in der Anamnese, außerdem ist die Behandlungsdauer auf 12 Monate begrenzt. Im Folgenden werden nur Daten zu diesen Populationen bzw. zu diesem Beobachtungszeitraum herangezogen und beschrieben. Die vorliegende Nutzenbewertung weicht in diesem Punkt maßgeblich vom Vorgehen des pU ab, da der pU teilweise die zulassungskonformen Populationen nicht primär heranzog bzw. auch Schlussfolgerungen auf Basis der Gesamtpopulationsdaten der beiden Studien traf. Die zulassungskonformen Populationen werden im vorliegenden Dokument analog zur Bezeichnung im</i></p>	
--	---	--

	<p><i>Dossier des pU als „≤ 150 mg-Population“ für Ticagrelor und „Zulassungspopulation“ für Prasugrel bezeichnet.“</i></p> <p>Allgemeine Anmerkung: Die Definition der STEMI-Prasugrel-Patientenpopulation in der IQWiG- Nutzenbewertung entspricht der Zulassung von Prasugrel in Deutschland.</p>	
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	<p>Bezugnahme auf S. 53: 2.7.2.4.2 Studiendesign und Population: ... <i>Im IQWiG-Abschlussbericht zu Prasugrel führte dies zu der Schlussfolgerung, dass die verzögerte Verabreichung von Clopidogrel als Vergleichssubstanz und damit die Behandlung der Patienten in der TRITON-Studie nicht ohne Weiteres auf die klinische Realität in Deutschland anwendbar ist. Dies galt insofern nicht für Prasugrel, als Prasugrel im Gegensatz zu Clopidogrel gemäß Zulassung bei Patienten mit NSTEMI erst nach Indikationsstellung zur PCI gegeben werden darf. Aufseiten des IQWiG bestanden Zweifel daran, dass</i></p>	<p>Aus dieser Anmerkung ergibt sich keine Änderung.</p>

der Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie für IANSTEMI adäquat war [11].

Allgemeine Anmerkung:

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH hat sich bereits im Stellungnahmeverfahren zum Prasugrel-Vorbericht vom 24. März 2011 zum Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie geäußert: Das IQWiG bemängelt in seinem Vor- und Abschluss-Bericht - 24. März 2011/5. September 2011 - dass Clopidogrel in der TRITON-Studie nicht sachgerecht eingesetzt wurde, d. h. Clopidogrel nur in etwa 25% der Patienten einige Stunden vor der PCI angewendet wurde und somit nicht seine optimale Wirkung entfalten konnte.

Die TRITON-Studie war als Zulassungsstudie für die Indikation AKS-PCI angelegt, dementsprechend

musste vor Randomisierung sichergestellt sein, dass die Koronaranatomie aller Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI und aller medikamentös vorbehandelten STEMI-Patienten für die Durchführung einer PCI geeignet war (oder ob nicht z. B. doch eine Bypass-Operation durchzuführen war).

Das Studienprotokoll gestattete die Gabe der Aufsättigungsdosis in einem Zeitfenster zwischen der Randomisierung und bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors, wobei die Aufsättigungsdosis so rasch wie möglich gegeben werden sollte. Bei bekannter koronarer Anatomie oder bei STEMI mit geplanter primärer PCI konnte die Studienmedikation bis zu 24 Stunden vor der PCI gegeben werden. Tatsächlich erhielten in der Studie etwa 25% bzw. 26% der Patienten (Angaben für Prasugrel bzw. Clopidogrel) die Aufsättigungsdosis vor der PCI, 74% bzw. 73% während der PCI (d. h. zwischen dem Verschieben

des ersten Drahtes bis maximal 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors) und 1% nach der PCI (später als 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors).

Die TRITON-Studie wurde gemäß den damaligen Empfehlungen des "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)" sowie der zu diesem Zeitpunkt gültigen AKS-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 (AKS). Die Evidenzlage zu dieser Fragestellung ist bislang nur Expertenmeinung. Ergebnisse aus einer randomisiert durchgeführten vergleichenden Studie im Bereich von NSTEMI, die die Notwendigkeit der Gabe einer Aufsättigungsdosis untersucht, liegen bislang

	<p>nicht vor.</p> <p>Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (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)“).</p> <p>Die Daten, auf deren Basis internationale Leitlinien eine Clopidogrel-Vorbehandlung bei PCI empfehlen, basieren nicht auf randomisierten klinischen Studien, sondern auf post hoc Analysen und Beobachtungsstudien.</p>	
--	---	--

	<p>Die aktuellen Guidelines des ESC/EACTs (1) präferieren daher die frühe Gabe von 600mg Clopidogrel nur dann, wenn die neuen ADP Rezeptorblocker kontraindiziert bzw. nicht verfügbar sind. Insbesondere die Landmarkanalysen der TRITON-Studie sind ein Beleg dafür, dass die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel unabhängig vom Zeitpunkt der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis ist. Der Effekt der Aufsättigungsdosis wird primär in der Analyse 0 – 3 Tage abgebildet.</p> <p>Sowohl innerhalb der ersten 3 Tage als auch nach 3 Tagen bis Studienende profitieren Patienten mit AKS und PCI von der Therapie mit Prasugrel.</p>	
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	<p>Bezugnahme auf S.4 der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>IA/NSTEMI - Mortalität: „Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von</i></p>	<p>Es ist zutreffend, dass in der PLATO-Studie eine hierarchische Testung vorgenommen wurde. Die PLATO-Studie wird allerdings mit der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung be-</p>

	<p><i>Ticagrelor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen für beide Endpunkte.“</i></p> <p>Allgemeine Anmerkung:</p> <p>Hierbei wird nicht berücksichtigt, dass der Behandlungsgruppenvergleich der Endpunkte „kardiovaskuläre Mortalität“ und „Gesamtmortalität“ in eine hierarchische Testprozedur eingebettet war. (2)</p> <p><i>The principal secondary efficacy end point was the primary efficacy variable studied in the subgroup of patients for whom invasive management was planned at randomization. Additional secondary end points (analyzed for the entire study population) were the composite of death from any cause, myocardial infarction, or stroke; the composite of death from vascular causes, myocardial infarction, stroke, severe recurrent cardiac ischemia, recurrent cardiac ischemia, transient ischemic attack, or other arterial</i></p>	<p>trachtet. Insbesondere hinsichtlich relevanter Patientengruppen und relevanter Endpunkte ergibt sich aus den Studiendaten kein Hinweis darauf, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität nicht valide sind. Auch unter Berücksichtigung der Präzision des Effektes ergibt sich keine Änderung an der Nutzenbewertung.</p> <p>Das IQWiG nimmt bei seinen Bewertungen keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten vor, sondern bewertet alle patientenrelevanten Endpunkte, auch um Schadensaspekte, die in der Regel nicht als primäre Endpunkte untersucht werden, in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können.</p>
--	--	--

*thrombotic events; myocardial infarction alone; death from cardiovascular causes alone; stroke alone; and death from any cause. To address the issue of multiple testing, a hierarchical test sequence was planned. **The secondary composite efficacy end points were tested individually, in the order in which they are listed above, until the first nonsignificant difference was found between the two treatment groups.** Other comparisons were examined in an exploratory manner.*

Das erste nichtsignifikante Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt „Stroke (Schlaganfall)“: die Raten der Schlaganfälle betragen 1,5% in der Ticagrelor-Gruppe (125 von 9333 Patienten) und 1,3% in der Clopidogrel-Gruppe (106 von 9291 Patienten) mit einem P Wert von 0,22.

Da die Nullhypothese zum Endpunkt „Stroke (Schlaganfall)“ nicht widerlegt werden konnte, ist für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ als Letzten in dieser hierarchischen Testprozedur eine

	<p>konfirmatorische Aussage so nicht möglich.</p> <p>Dieses ist im Modul 4 auch so beschrieben, findet sich allerdings in der Kurzfassung der Nutzenbewertung nicht mehr wieder.</p>	
<p>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</p>	<p>Allgemeine Anmerkung zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Es ist unklar, wie das IQWiG die einzelnen Komponenten der Indikation wertet, um zu einer abschließenden Gesamtaussage über den Zusatznutzen einer Therapie zu gelangen (s. 2.5.1.2. Seite 37).</p> <p><i>„Es verbleiben positive und negative Ergebnisse ähnlicher Ergebnissicherheit. Sowohl auf Seiten des Zusatznutzens als auch auf Seiten des größeren Schadens wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Ein etwaiges Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite erscheint jedoch nicht angemessen. Begründet wird dies durch die sehr unterschiedliche Schwere der gegenüberstehenden Endpunktkategorien „Überlebensdauer“ und „nicht</i></p>	<p>Ausführungen zur Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA finden sich in Abschnitt 2.2 der zusammenfassenden Dokumentation.</p>

	<p><i>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen“.</i></p> <p>Diese Unklarheit betrifft nicht nur die Aussagen für einzelne Unterkategorien (IA/NSTEMI, STEMI (medikamentös), STEMI (PCI), STEMI (CABG)), sondern auch die zusammenfassende Aussage über alle Kategorien hinweg (s. Tabelle 16, S. 39).</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass dies nur ein Vorschlag sei und dass der G-BA über den Zusatznutzen beschließt. Es handelt sich hier aber um ein Werturteil. Daher erachten wir es für notwendig, diesen vom IQWiG vorgeschlagenen Wertungsprozess transparent zu gestalten.</p>	
--	--	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65 Zeile 11-13	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>Bezugnahme auf S. 65, 3. Kosten der Therapie, Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>„Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise wurden jeweils die günstigsten Preise pro Packung berücksichtigt, sowohl bei Originalpräparaten als auch bei Generika.“</i></p>	Siehe Ausführungen in der Stellungnahme der Firma AstraZeneca

<p>Sowie</p> <p>S. 69 Tab.26</p>	<p>Nach § 6 (1) der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist bereits sichergestellt, dass die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach dem Gebot der Wirtschaftlichkeit erfolgt. D.h. unter mehreren möglichen Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen.</p> <p>Die Kosten des Arzneimittels sollen zudem die Marktrealitäten („die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“, AM-NutzenV § 4 (8)) reflektieren. Der Wahl des günstigsten Generikums als Preisanker steht zudem entgegen, dass ein Generika-Hersteller aufgrund seiner Produktions- und Distributionssituation i.d.R. nicht in der Lage ist, den gesamten Bedarf eines Marktes zu decken.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wenn man die oben genannten Punkte berücksichtigt, ergeben sich die tatsächlichen Kosten für den Wirkstoff Clopidogrel aus dem volumengewichteten Durchschnittspreis aller Wirkstärken und Packungsgrößen</p>	
--------------------------------------	---	--

		<p>aller im Markt verfügbaren Generika und Originale. Somit kann aus unserer Sicht die Verordnungsrealität adäquat abgebildet werden.</p> <p>In unserem Berechnungsvorschlag wurde als Basis für das Volumen das Gesamtjahr 2010 gewählt, um der Dynamik des Marktes Rechnung zu tragen. Als Datum für den Herstellerabgabepreis wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte und vom IQWiG übernommene Stichtag 01.06.2011 in der Lauertaxe abgebildet.</p> <p>Nach den Berechnungen der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (3) betragen demnach die Kosten pro 75 mg Tablette:</p> <p>1,733 € (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)</p> <p>bzw. 1,64 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 Abs. 1 und 1a SGB V).</p> <p>Im Detail ergeben sich diese Kostenberechnungen wie</p>	
--	--	--	--

folgt:

Herstellerabgabepreis	1 Tablette		1,270 €	HAP
Herstellerabgabepreis	100 Tabletten		127,01 €	
GH-Zuschlag	100 Tabletten	5,15%	133,55 €	AEP
Apothekenzuschlag	100 Tabletten	3%	137,55 €	
Apothekenzuschlag	100 Tabletten	8,10 €	145,65 €	
AVP inkl. MWST	100 Tabletten	19%	173,33 €	AVP
AVP pro Tablette	1 Tablette		1,733 €	
Herstellerrabatt gewichtet	100 Tabletten		7,62 €	
Apothekenrabatt	100 Tabletten		2,05 €	
tatsächlich der GKV entstehende Kosten	100 Tabletten		163,66 €	
tatsächlich der GKV entstehende Kosten	1 Tablette		1,64 €	
Jahrestherapiekosten Clopidogrel für die GKV	361,2 Tage		591,13 €	
Jahrestherapiekosten Clopidogrel für die GKV	358,8 Tage		587,20 €	

Quelle: IMS Dataview 7.0 und Lauertaxe mit Stand 01.06.2011 (4). Weitere Erklärungen der Berechnung werden dieser Stellungnahme beigefügt. (3)

Auf Basis dieser Berechnung würden sich für die Berechnung der Jahrestherapiekosten gemäß Tabelle 26 auf Seite 69 folgende Werte ergeben (Basis: 361,2 bzw. 358,8 Behandlungstage):

Clopidogrel Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Euro: 591,13 €/ 587,20€

Clopidogrel Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ohne Abzug der gesetzlichen Rabatte: 626,06€/

		621,90€	
--	--	---------	--

6.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Datum	25.10.2011
Stellungnahme zu	IQWiG Bericht Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A11-02) IQWiG Abschlussbericht zu Prasugrel (Auftrag A09-02 Version 1.0 Stand: 11.07.2011>>
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Achenbachstr. 43 40237 Düsseldorf

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Achenbachstr. 43 40237 Düsseldorf</p>	<p>Das akute Koronarsyndrom entsteht durch Ruptur einer atherosklerotischen Plaque mit Thrombusbildung im Herzkranzgefäß. Dabei kommt es zum passageren oder permanenten Verschluss des Herzkranzgefäßes, welcher sich klinisch als instabile Angina, Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Serummarker positiv) oder ST-Hebungsinfarkt (Serummarker und EKG positiv) manifestiert. Thrombozyteninhibitoren spielen entsprechend eine entscheidende Rolle bei der Therapie.</p> <p>Seit dem Jahr 2001 wurde die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) aufgrund einer Subgruppenanalyse der Cure (1) Studie um das Clopidogrel</p>	<p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beim STEMI mit medikamentöser Behandlung Clopidogrel plus ASS und beim STEMI mit PCI Prasugrel plus ASS als zugelassene Therapie in dieser Indikation bestimmt. In beiden Fällen ist folglich die duale Plättchenhemmung die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Nur bei Patienten mit STEMI und Durchführung einer Bypass-Operation wurde die ASS-Monotherapie gewählt. Die Begründung ist Abschnitt 2.1 der zusammenfassenden Dokumentation zu entnehmen.</p> <p>Anmerkung: Prasugrel plus ASS war in der</p>

	<p>ergänzt, da sich in gezeigt hatte, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (hier Nicht-ST-Hebungsinfarkt) die Inzidenz von erneuten Herzinfarkten durch Clopidogrel signifikant gesenkt werden konnte. In den vorliegenden Analysen des IQWiG wird darüber hinaus die Wirksamkeit von Prasugrel oder Ticagrelor plus ASS im Vergleich zu Clopidogrel plus ASS als Leitlinien-empfohlene Standardtherapie bei NSTEMI-Patienten als vorteilhaft bestätigt.</p> <p>Der Effekt dieser dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei ST-Hebungsinfarkt nur in zwei Studien mit vierwöchiger Beobachtungsdauer (CLARITY (2), CLASSICS (3)) untersucht. Somit fehlt der direkte Nachweis der Wirksamkeit einer zwölfmonatigen dualen Plättchenhemmung bei ST-Hebungsinfarkt. Da sich jedoch die duale Plättchenhemmung über zwölf Monate bei anderen Formen des akuten Koronarsyndroms einer Monotherapie mit Aspirin als über-</p>	<p>Nutzenbewertung für die Indikation IA/NSTEMI nicht Gegenstand der Bewertung. Ein indirekter Vergleich wurde in der Indikation STEMI mit PCI gegenüber Ticagrelor plus ASS durchgeführt, signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.</p>
--	---	--

	<p>legen erwiesen hat, wird diese in den Leitlinien der ESC (5) und AHA/ACC mit einer Empfehlungsstärke I und einem Evidenzgrad C befürwortet.</p> <p>Vom IQWiG wird die duale Plättchenhemmung für 12 Monate bei Patienten mit STEMI abgelehnt, da eine Studie, die diese Frage direkt adressiert, nicht vorliegt. Allerdings ist es fraglich, ob diese Evidenzlücke durch eine entsprechende Studie geschlossen wird, da internationale Leitlinien die duale Plättchenhemmung heute schon empfehlen.</p>	
--	--	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Achenbachstr. 43 40237 Düsseldorf	Anmerkung: Seit dem Jahr 2001 wurde die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) aufgrund einer Subgruppenanalyse der Cure (1) Studie um das Clopidogrel ergänzt, da sich in gezeigt hatte, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (hier Nicht-ST-Hebungsinfarkt) die Inzidenz von erneuten Herzinfarkten durch Clopidogrel signifikant gesenkt werden konnte. In den vorliegenden Analysen des IQWiG wird darüber hinaus die Wirksamkeit von Prasugrel oder Ticagrelor plus ASS im Vergleich zu Clopidogrel plus ASS als Leitlinien-empfohlene Standardtherapie bei NSTEMI-Patienten als vorteilhaft bestätigt.	Siehe Bewertung zum ersten Einwand

		<p>Der Effekt dieser dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei ST-Hebungsinfarkt nur in zwei Studien mit vierwöchiger Beobachtungsdauer (CLARITY (2), CLASSICS (3)) untersucht. Somit fehlt der direkte Nachweis der Wirksamkeit einer zwölfmonatigen dualen Plättchenhemmung bei ST-Hebungsinfarkt. Da sich jedoch die duale Plättchenhemmung über zwölf Monate bei anderen Formen des akuten Koronarsyndroms einer Monotherapie mit Aspirin als überlegen erwiesen hat, wird diese in den Leitlinien der ESC (5) und AHA/ACC mit einer Empfehlungsstärke I und einem Evidenzgrad C befürwortet.</p> <p>Vom IQWiG wird die duale Plättchenhemmung für 12 Monate bei Patienten mit STEMI abgelehnt, da eine Studie, die diese Frage direkt adressiert, nicht vorliegt. Allerdings ist es fraglich, ob diese Evidenzlücke durch eine entsprechende Studie geschlossen wird, da internationale Leitlinien die duale Plättchenhemmung</p>	
--	--	---	--

		<p>heute schon empfehlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Daher bitten wir den G-BA dringlich, die duale Plättchenhemmung für ein Jahr nach STEMI zu akzeptieren. Andernfalls wären eine Ethikkommission und/oder die EMEA zu befragen, ob eine solche Studie angesichts der Datenlage heute noch akzeptiert würde.</p>	
--	--	--	--

6.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	25.10.2011
Stellungnahme zu	Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV Dossierbewertung: Auftrag A11-02 vom 29.09.2011
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lilly Deutschland GmbH	<p>Allgemeine Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei STEMI/PCI</p> <p>Bezugnahme auf S.3 Punkt 2.1.Kurzfassung der Nutzenbewertung, Komparator Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde.</p> <p>Für die Indikation STEMI/PCI wurde vom GBA die zweckmäßige Vergleichstherapie Prasugrel + ASS festgesetzt und vom IQWiG in der Nutzenbewertung so übernommen.</p> <p>Da von einem Beschluss zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weitreichende Konsequenzen für die mittelbar und unmittelbar betroffenen pharmazeuti-</p>	Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo

	<p>schen Unternehmen ausgehen, wäre es wünschenswert, eine ausführliche schriftliche Begründung zu formulieren, die für die Öffentlichkeit transparent einsehbar ist.</p> <p>Wenn man die Entscheidung des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei STEMI PCI reflektiert, impliziert sie zum einen, dass Prasugrel grundsätzlich eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet hat und zum anderen, dass Prasugrel die medizinisch allgemein anerkannte Therapie in dieser Indikation darstellt. Somit wäre aus unserer Sicht ein potenzieller Bewertungsbedarf nach § 35 a SGB V von Prasugrel in der Indikation STEMI PCI weder notwendig noch logisch möglich.</p>	
Lilly Deutschland GmbH	<p>Bezugnahme auf S. 24: 2.4.4 Ergebnisse zur Indikation STEMI (CABG) der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>„Zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit einer ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI (CABG) wurde keine Studie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ticagrelor bezüglich dieser Indikation ist</i></p>	Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo

somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher zwar keinen Zusatznutzen für diese Population ableitete, sie jedoch lediglich als Subgruppe betrachtete und einen Gesamtzusatznutzen für das Therapiefeld AKS auf Basis der PLATO-Studie in Anspruch nahm.“

Allgemeine Anmerkung:

Die Aufschlüsselung der Populationen nach weiterführender Intervention (CABG, medikamentöse Behandlung, PCI) ist aus unserer Sicht sinnvoll und nachvollziehbar. Darüber hinaus ist diese Transparenz bei der Beurteilung des Nutzens eines Medikaments in der AKS Therapie notwendig – speziell im Hinblick auf einen möglichen interventionsbedingten Confounder (Störfaktor). Jedoch ist der Ansatz eines Vergleiches *Ticagrelor + ASS mit einer ASS-Monotherapie* aus unserer Sicht nicht zweckmäßig:

- 3) Er lässt sich in der klinischen Realität nicht abbilden, da bei STEMI-Patienten entsprechend den Leitlinien aufgrund des EKG-Befundes in der Regel eine schnelle duale Thrombozytenaggregationstherapie begon-

	<p>nen wird. D.h. die duale Thrombozytenaggregations-Therapie erfolgt vor Abklärung der koronaren Anatomie im Katheterlabor.</p> <p>4) Eine Umsetzung eines derartigen Vergleiches – im Rahmen einer Studie – würde nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Akuttherapie des AKS-Patienten zur einer wesentlichen Gefährdung des Patienten führen und daher höchstwahrscheinlich von einer Ethikkommission nicht genehmigt werden.</p> <p>Aus der Sicht von Lilly Deutschland GmbH ist der zweckmäßige und nach dem aktuellen Stand der ESC Leitlinie korrekte Komparator für die zu bewertende Kombination Ticagrelor + ASS bezüglich des Patientenkollektives STEMI/CABG die Kombination Clopidogrel + ASS.</p>	
Lilly Deutschland GmbH	Bezugnahme auf S.10 Punkt 2.3.2 Studiencharakteristika der Dossierbewertung A11-02:	Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo

„Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Bei beiden Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für Ticagrelor bzw. Prasugrel. In beiden Fällen führten Subgruppenanalysen zu einer Einschränkung der Zulassung. Die zulassungskonforme Anwendung von Ticagrelor und Prasugrel in den jeweils relevanten Indikationen (IA/NSTEMI und STEMI [PCI]) erfordert folgende Einschränkungen der Gesamtstudienpopulationen von PLATO und TRITON: Erforderlich ist für PLATO eine ASS-Erhaltungsdosis von ≤ 150 mg, für TRITON die Bereinigung der Population um Patienten ≥ 75 Jahre mit einem Körpergewicht < 60 kg sowie mit Schlaganfall / TIA in der Anamnese, außerdem ist die Behandlungsdauer auf 12 Monate begrenzt. Im Folgenden werden nur Daten zu diesen Populationen bzw. zu diesem Beobachtungszeitraum herangezogen und beschrieben. Die vorliegende Nutzenbewertung weicht in diesem Punkt maßgeblich vom Vorgehen des pU ab, da der pU teilweise die zulassungskonformen Populationen nicht primär heranzog bzw. auch Schlussfolgerungen auf Basis der Gesamtpopulationsdaten der beiden Studien traf. Die zulassungskonformen Populationen werden im vorliegenden Dokument analog zur Bezeichnung im Dossier des pU als „ ≤ 150 mg-Population“ für Ticagrelor und „Zulassungspopulation“ für Prasugrel bezeichnet.“

	<p>Allgemeine Anmerkung: Die Definition der STEMI-Prasugrel-Patientenpopulation in der IQWiG- Nutzenbewertung entspricht der Zulassung von Prasugrel in Deutschland.</p>	
Lilly Deutschland GmbH	<p>Bezugnahme auf S. 53: 2.7.2.4.2 Studiendesign und Population: ... <i>Im IQWiG-Abschlussbericht zu Prasugrel führte dies zu der Schlussfolgerung, dass die verzögerte Verabreichung von Clopidogrel als Vergleichssubstanz und damit die Behandlung der Patienten in der TRITON-Studie nicht ohne Weiteres auf die klinische Realität in Deutschland anwendbar ist. Dies galt insofern nicht für Prasugrel, als Prasugrel im Gegensatz zu Clopidogrel gemäß Zulassung bei Patienten mit NSTEMI erst nach Indikationsstellung zur PCI gegeben werden darf. Aufseiten des IQWiG bestanden Zweifel daran, dass der Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie für IANSTEMI adäquat war [11].</i></p>	<p>Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo</p>

Allgemeine Anmerkung:

Lilly Deutschland GmbH hat sich bereits im Stellungnahmeverfahren zum Prasugrel-Vorbericht vom 24. März 2011 zum Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie geäußert: Das IQWiG bemängelt in seinem Vor- und Abschluss-Bericht - 24. März 2011/5. September 2011 - dass Clopidogrel in der TRITON-Studie nicht sachgerecht eingesetzt wurde, d. h. Clopidogrel nur in etwa 25% der Patienten einige Stunden vor der PCI angewendet wurde und somit nicht seine optimale Wirkung entfalten konnte.

Die TRITON-Studie war als Zulassungsstudie für die Indikation AKS-PCI angelegt, dementsprechend musste vor Randomisierung sichergestellt sein, dass die Koronaranatomie aller Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI und aller medi-

	<p>kamentös vorbe-handelten STEMI-Patienten für die Durchführung einer PCI geeignet war (oder ob nicht z. B. doch eine Bypass-Operation durchzuführen war).</p> <p>Das Studienprotokoll gestattete die Gabe der Aufsättigungsdosis in einem Zeitfenster zwischen der Randomisierung und bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors, wobei die Aufsättigungsdosis so rasch wie möglich gegeben werden sollte. Bei bekannter koronarer Anatomie oder bei STEMI mit geplanter primärer PCI konnte die Studienmedikation bis zu 24 Stunden vor der PCI gegeben werden. Tatsächlich erhielten in der Studie etwa 25% bzw. 26% der Patienten (Angaben für Prasugrel bzw. Clopidogrel) die Aufsättigungsdosis vor der PCI, 74% bzw. 73% während der PCI (d. h. zwischen dem Vorschieben des ersten Drahtes bis maximal 1 Stunde nach Verlassen des Katheterlabors) und 1% nach der PCI (später als 1 Stunde nach Verlassen des</p>	
--	--	--

	<p>Katheterlabors).</p> <p>Die TRITON-Studie wurde gemäß den damaligen Empfehlungen des "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)" sowie der zu diesem Zeitpunkt gültigen AKS-PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) konzipiert und initiiert. Es herrscht nach wie vor eine lebhaft debattierte Rolle der Clopidogrel-Vorbehandlung im Rahmen einer geplanten PCI, einschließlich PCIs im Rahmen der Behandlung eines akuten Koronarsyndroms (AKS). Die Evidenzlage zu dieser Fragestellung ist bislang nur Expertenmeinung. Ergebnisse aus einer randomisiert durchgeführten vergleichenden Studie im Bereich von NSTEMI, die die Notwendigkeit der Gabe einer Aufsättigungsdosis untersucht, liegen bislang nicht vor.</p>	
--	--	--

	<p>Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (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)“).</p> <p>Die Daten, auf deren Basis internationale Leitlinien eine Clopidogrel-Vorbehandlung bei PCI empfehlen, basieren nicht auf randomisierten klinischen Studien, sondern auf post hoc Analysen und Beobachtungsstudien.</p> <p>Die aktuellen Guidelines des ESC/EACTs (1) präferieren daher die frühe Gabe von 600mg Clopidogrel</p>	
--	--	--

	<p>nur dann, wenn die neuen ADP Rezeptorblocker kontraindiziert bzw. nicht verfügbar sind. Insbesondere die Landmarkanalysen der TRITON-Studie sind ein Beleg dafür, dass die überlegene Wirksamkeit von Prasugrel unabhängig vom Zeitpunkt der Clopidogrel-Aufsättigungsdosis ist. Der Effekt der Aufsättigungsdosis wird primär in der Analyse 0 – 3 Tage abgebildet.</p> <p>Sowohl innerhalb der ersten 3 Tage als auch nach 3 Tagen bis Studienende profitieren Patienten mit AKS und PCI von der Therapie mit Prasugrel.</p>	
Lilly Deutschland GmbH	<p>Bezugnahme auf S.4 der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>IA/NSTEMI - Mortalität: „Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen für beide Endpunkte.“</i></p>	<p>Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo</p>

Allgemeine Anmerkung:

Hierbei wird nicht berücksichtigt, dass der Behandlungsgruppenvergleich der Endpunkte „kardiovaskuläre Mortalität“ und „Gesamtmortalität“ in eine hierarchische Testprozedur eingebettet war. (2)

The principal secondary efficacy end point was the primary efficacy variable studied in the subgroup of patients for whom invasive management was planned at randomization. Additional secondary end points (analyzed for the entire study population) were the composite of death from any cause, myocardial infarction, or stroke; the composite of death from vascular causes, myocardial infarction, stroke, severe recurrent cardiac ischemia, recurrent cardiac ischemia, transient ischemic attack, or other arterial thrombotic events; myocardial infarction alone; death from cardiovascular causes alone; stroke alone; and death from any cause. To address the issue of multiple testing, a hierar-

chical test sequence was planned. **The secondary composite efficacy end points were tested individually, in the order in which they are listed above, until the first nonsignificant difference was found between the two treatment groups.**

Other comparisons were examined in an exploratory manner.

Das erste nichtsignifikante Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt „Stroke (Schlaganfall)“: die Raten der Schlaganfälle betragen 1,5% in der Ticagrelor-Gruppe (125 von 9333 Patienten) und 1,3% in der Clopidogrel-Gruppe (106 von 9291 Patienten) mit einem P Wert von 0,22.

Da die Nullhypothese zum Endpunkt „Stroke (Schlaganfall)“ nicht widerlegt werden konnte, ist für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ als Letzten in dieser hierarchischen Testprozedur eine konfirmatorische Aussage so nicht möglich.

Dieses ist im Modul 4 auch so beschrieben, findet sich allerdings in der Kurzfassung der Nutzenbewer-

	tung nicht mehr wieder.	
Lilly Deutschland GmbH	<p>Allgemeine Anmerkung zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Es ist unklar, wie das IQWiG die einzelnen Komponenten der Indikation wertet, um zu einer abschließenden Gesamtaussage über den Zusatznutzen einer Therapie zu gelangen (s. 2.5.1.2. Seite 37).</p> <p><i>„Es verbleiben positive und negative Ergebnisse ähnlicher Ergebnissicherheit. Sowohl auf Seiten des Zusatznutzens als auch auf Seiten des größeren Schadens wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Ein etwaiges Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite erscheint jedoch nicht angemessen. Begründet wird dies durch die sehr unterschiedliche Schwere der gegenüberstehenden Endpunktkategorien „Überlebensdauer“ und „nicht schwerwiegende</i></p>	Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo

	<p><i>/ schwere Nebenwirkungen“.</i></p> <p>Diese Unklarheit betrifft nicht nur die Aussagen für einzelne Unterkategorien (IA/NSTEMI, STEMI (medikamentös), STEMI (PCI), STEMI (CABG)), sondern auch die zusammenfassende Aussage über alle Kategorien hinweg (s. Tabelle 16, S. 39).</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass dies nur ein Vorschlag sei und dass der G-BA über den Zusatznutzen beschließt. Es handelt sich hier aber um ein Werturteil. Daher erachten wir es für notwendig, diesen vom IQWiG vorgeschlagenen Wertungsprozess transparent zu gestalten.</p>	
--	---	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65 Zeile 11-13	Lilly Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>Bezugnahme auf S. 65, 3. Kosten der Therapie, Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Dossierbewertung A11-02:</p> <p><i>„Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise wurden jeweils die günstigsten Preise pro Packung berücksichtigt, sowohl bei Originalpräparaten als auch bei Generika.“</i></p>	Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Daiichi Sankyo

<p>Sowie</p> <p>S. 69 Tab.26</p>		<p>Nach § 6 (1) der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist bereits sichergestellt, dass die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach dem Gebot der Wirtschaftlichkeit erfolgt. D.h. unter mehreren möglichen Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen.</p> <p>Die Kosten des Arzneimittels sollen zudem die Marktrealitäten („die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“, AM-NutzenV § 4 (8)) reflektieren. Der Wahl des günstigsten Generikums als Preisanker steht zudem entgegen, dass ein Generika-Hersteller aufgrund seiner Produktions- und Distributionssituation i.d.R. nicht in der Lage ist, den gesamten Bedarf eines Marktes zu decken.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wenn man die oben genannten Punkte berücksichtigt, ergeben sich die tatsächlichen Kosten für den Wirkstoff Clopidogrel aus dem volumengewichteten Durchschnittspreis aller Wirkstärken und Packungsgrößen</p>	
--------------------------------------	--	---	--

		<p>aller im Markt verfügbaren Generika und Originale. Somit kann aus unserer Sicht die Verordnungsrealität adäquat abgebildet werden.</p> <p>In unserem Berechnungsvorschlag wurde als Basis für das Volumen das Gesamtjahr 2010 gewählt, um der Dynamik des Marktes Rechnung zu tragen. Als Datum für den Herstellerabgabepreis wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte und vom IQWiG übernommene Stichtag 01.06.2011 in der Lauertaxe abgebildet.</p> <p>Nach den Berechnungen der Firma Lilly Deutschland GmbH (3) betragen demnach die Kosten pro 75 mg Tablette:</p> <p>1,733 € (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)</p> <p>bzw. 1,64 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 Abs. 1 und 1a SGB V).</p> <p>Im Detail ergeben sich diese Kostenberechnungen wie</p>	
--	--	---	--

folgt:

Herstellerabgabepreis	1 Tablette		1,270 €	HAP
Herstellerabgabepreis	100 Tabletten		127,01 €	
GH-Zuschlag	100 Tabletten	5,15%	133,55 €	AEP
Apothekenzuschlag	100 Tabletten	3%	137,55 €	
Apothekenzuschlag	100 Tabletten	8,10 €	145,65 €	
AVP inkl. MWST	100 Tabletten	19%	173,33 €	AVP
AVP pro Tablette	1 Tablette		1,733 €	
Herstellerrabatt gewichtet	100 Tabletten		7,62 €	
Apothekenrabatt	100 Tabletten		2,05 €	
tatsächlich der GKV entstehende Kosten	100 Tabletten		163,66 €	
tatsächlich der GKV entstehende Kosten	1 Tablette		1,64 €	
Jahrestherapiekosten Clopidogrel für die GKV	361,2 Tage		591,13 €	
Jahrestherapiekosten Clopidogrel für die GKV	358,8 Tage		587,20 €	

Quelle: IMS Dataview 7.0 und Lauertaxe mit Stand 01.06.2011 (4). Weitere Erklärungen der Berechnung werden dieser Stellungnahme beigefügt. (3)

Auf Basis dieser Berechnung würden sich für die Berechnung der Jahrestherapiekosten gemäß Tabelle 26 auf Seite 69 folgende Werte ergeben (Basis: 361,2 bzw. 358,8 Behandlungstage):

Clopidogrel Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Euro: 591,13 €/ 587,20€

Clopidogrel Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ohne Abzug der gesetzlichen Rabatte: 626,06€/

		621,90€	
--	--	---------	--

6.6 Stellungnahme LKP/Nationale Prüfärzte der PLATO Studie Deutschland

Datum	<< 25.10.2011 >>
Stellungnahme zu	<< Ticagrelor/Brilique>>
Stellungnahme von	<< LKP/Nationale koordinierende Prüfärzte der PLATO Studie Deutschland >>

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LKP: Prof. Giannitsis/Prof.Katus	<p>Als wichtigste Zielgrößenkategorie für die Nutzenbewertung wurde durch das IQWiG die Überlebenszeit gewählt. Diese wurde aber unseres Erachtens fälschlicherweise mit Mortalität gleichgesetzt. Während erstere Größe einen Zeitprozess anzeigt, beschreibt letztere ein definitives und unumstritten patientenrelevantes Ereignis. Die ESC Leitlinie für ACS ohne ST-Streckenhebung 2007 (1, Seite 1601, Zeile 18) definiert Kriterien, auf deren Basis eine Klasse A Empfehlungsstärke ausgesprochen werden kann. Die Endpunkte Tod und Myokardinfarkt werden empfohlen, da sie frei von einem „interobserver“ Bias sind. Als wichtigster Endpunkt wird die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität angesehen. Es ist daher nicht unerheblich wie der primäre Studienendpunkt</p>	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Ticagrelor wurde als patientenrelevanter Endpunkt die Mortalität (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) untersucht.</p> <p>Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor.</p> <p>Insofern ergibt sich aus dem Einwand für die konkrete Bewertung von Ticagrelor unabhängig von den Angaben in Anhang A zu Überlebenszeit / Mortalität keine Änderung.</p>

definiert ist und im Falle eines kombinierten Endpunkts, welche Signifikanz die einzelnen Komponenten aufweisen. Die Gewichtung patientenrelevanter Wirkungen oder Nebenwirkungen hängen vom jeweiligen Indikationsgebiet ab.

In der Onkologie ist bei hochmalignen Prozessen und schlechter Überlebensrate die Gesamtmortalität möglicherweise von geringerer Bedeutung als das Ausmaß einer Lebensverlängerung oder gar einer Heilung. Dagegen ist im Indikationsgebiet des akuten Koronarsyndroms keine Heilung der zugrundeliegenden koronaren Herzerkrankung erreichbar, und die Senkung der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität stellt das bestmögliche Behandlungsergebnis dar, welches überhaupt durch eine RCT erreicht werden kann. Es ist an diesem Beispiel gut zu ersehen, dass die Kriterien zur Bewertung des Zusatznutzens gemäß AM-nutzenV nicht spezifisch genug im Indikationsgebiet des akuten Koronarsyndroms angewendet wurden.

<p>LKP: Prof. Giannitsis/Prof.Katus</p>	<p>Das Vorgehen des IQWiG, die Gesamtpopulation der PLATO Studie in 4 Subgruppen zu unterteilen, muss als statistisch-methodisches Verfahren sehr kritisch gesehen werden.</p> <p>Das IQWiG selbst führt in seinen Allgemeinen Methoden, Version 2.0 vom 28.09.2006 (2) explizit aus, dass Subgruppenanalysen in der methodischen Literatur kritisch diskutiert werden. Die Interpretation der Ergebnisse sei durch drei Aspekte erschwert: 1) es fehle der Beweischarakter, 2) die Subgruppenanalyse werden selten a priori geplant und seien selten Bestandteil des Studienprotokolls, 3) wenn Subgruppenanalysen post hoc stattfinden, könnten ihre Ergebnisse nicht als korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.</p> <p>Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten bei Vorliegen eines der drei oben angesprochenen Aspekte unter starkem Vorbehalt in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primä-</p>	<p>Siehe Bewertung in der Stellungnahme der AkdÄ.</p>

	<p>ren Analyse dominieren.</p> <p>Das Institut beurteilte zu diesem Zeitpunkt unter Berücksichtigung obiger Aspekte Ergebnisse von Subgruppenanalysen sehr vorsichtig, schloss diese aber auch nicht grundsätzlich aus der Bewertung aus.</p>	
--	---	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3, Zeile 8-15	LKP: Prof. Giannitsis/Prof. Katus	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Unterteilung der PLATO-Gesamtpopulation in 4 posthoc definierte Indikationen (instabile Angina/NSTEMI; STEMI-konservativ, STEMI-PCI und STEMI CABG) führt dazu, dass die statistische Power durch Betrachtungen kleinerer Subgruppen verloren geht. Vor allem benachteiligt das angewandte Schwellenwertverfahren zur Quantifizierung des Zusatznutzens die Prüfsubstanz.</p>	<p>Bezüglich der Subgruppenanalyse siehe Bewertung der Stellungnahme der AkdÄ.</p> <p>Hinsichtlich des genannten Schwellenwertverfahrens ist darauf hinzuweisen, dass die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens Gegenstand weiterer Diskussionen sein wird. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Be-</p>

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Subgruppenanalysen sind nachrangig zu betrachten.</p>	<p>wertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>
<p>S.10, Z.20-36 Und S.12</p>	<p>Prof. Giannitsis/Prof. Katus</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Zulassungspopulation der TRITON Studie für die Indikation STEMI ist nicht korrekt definiert worden, da ein Alter > 75 Jahre und ein Gewicht < 60 kg nicht streng den Einsatz von Prasugrel ausschließen, sondern einen Patienteneinschluss mit einer reduzierten Erhaltungsdosis erlauben. Die Analysen unter Ausschluss dieser relevanten Patientengruppen benachteiligen möglicherweise Ticagrelor im indirekten Vergleich der STEMI-PCI Indikation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Erneute Analyse des indirekten Vergleichs unter Verwendung der tatsächlichen Zulassungsindikation</p>	<p>In der Fachinformation zu Prasugrel wird bezüglich der Patienten ≥ 75 Jahre angegeben, dass die Behandlung mit Prasugrel im Allgemeinen nicht empfohlen wird. Wenn nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abschätzung die Behandlung für notwendig erachtet wird, sollte eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg verschrieben werden. Weiterhin heißt es, dass die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten basiert. Es existieren keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit dieser Dosis in der Patientengruppe ≥ 75 Jahre.</p> <p>Hinsichtlich der Patienten < 60 kg wird ange-</p>

			<p>geben, dass eine Erhaltungsdosis von 5 mg angewendet werden sollte. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer 5 mg Dosis wurden nicht prospektiv untersucht.</p> <p>In der TRITON-Studie wurden diese Patienten mit 10 mg statt 5 mg behandelt, was bedeutet, dass die Anwendung von Prasugrel nicht dem Zulassungsstatus entspricht, der eine reduzierte Erhaltungsdosis vorschreibt. Daher sind die Studienergebnisse durch Verwendung einer anderen Dosierung nicht mit ausreichender Sicherheit auf die zulassungskonforme Behandlung der Patienten mit Prasugrel übertragbar und eine entsprechende Darstellung der Zulassungspopulation daher in diesem Fall erforderlich.</p> <p>Allgemein bedeutet ein solches Vorgehen jedoch auch, dass für die jeweilige Bewertung geprüft werden muss, ob eine Auswertung</p>
--	--	--	---

			<p>bezogen auf eine eingeschränkte Zulassungspopulation methodisch sinnvoll ist.</p> <p>Sie wird in diesem Fall als sachgerecht eingestuft.</p>
	<p>Prof. Giannitsis/Prof. Katus</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die STEMI-PCI Population der TRITON Studie ist mit der STEMI-PCI Population der PLATO Studie auf Grund einer Vielzahl von Unterschieden im Studiendesign nicht vergleichbar. Das Gesamtergebnis hinsichtlich einer signifikanten Reduktion des primären Endpunkts wird nur durch die Reduktion des primären Endpunkts bei denjenigen Patienten erzielt, die eine sekundäre PCI erhalten hatten. Eine Reduktion des primären Endpunkts bei Patienten mit primärer PCI konnte dagegen -im Gegensatz zur PLATO Studie- nicht gesehen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Das IQWiG führt auf S. 52 der Nutzenbewertung aus, dass TRITON im Gegensatz zu PLATO den Einschluss von STEMI-Patienten mit sekundärer PCI und damit verbunden auch eine verzögerte PCI und relativ späte Gabe der Aufsättigungsdosis erlaubte. Die Gabe der Aufsättigungsdosis konnte in TRITON auch insgesamt relativ spät erfolgen, während dies bei PLATO unmittelbar nach Randomisierung und vor der PCI erfolgen musste. Es wird ausgeführt, dass dies sicher als relevanter Designunterschied gelten könne, sich jedoch für den indirekten Vergleich die Frage stelle, ob dies auch zu relevanten Unterschieden in den eingeschlossenen Populationen geführt habe.</p>

		<p>Erneute Analyse mit Verwendung der vergleichbaren Zulassungspopulation, d.h. nach Elimination von Patienten in der TRITON Studie mit sekundärer PCI.</p>	<p>Tab. 17 der Nutzenbewertung enthält eine Darstellung der Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis für beide Studien im Vergleich. Trotz Limitationen in der Vergleichbarkeit der Daten kommt das IQWiG auf S. 53 zu dem Ergebnis, dass sich für die STEMI-Population aufgrund eines ähnlichen Zeitfensters keine wesentliche Einschränkung der Studienvergleichbarkeit ergebe, die einen indirekten Vergleich grundsätzlich als inadäquat erscheinen ließe. Relevante Unterschiede sind der Tabelle dagegen in Bezug auf die IA/NSTEMI-Population zu entnehmen, die jedoch für den indirekten Vergleich keine Rolle spielt.</p> <p>Das Vorgehen wird insgesamt als sachgerecht eingestuft. Auf die Limitationen des indirekten Vergleiches wurde im Übrigen in der Nutzenbewertung hingewiesen.</p>
--	--	---	---

S.56 + 57	Prof. Giannitsis/Prof. Katus	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass für den indirekten Vergleich für Blutungsereignisse (schwere Blutungen, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen auf Grund von Limitationen der Endpunktverfügbarkeit keine adäquaten Daten vorliegen. Zu diesem Endpunkt lagen aus TRITON nur Daten zur Studienpopulation vor. Nach unserer Meinung stellen Blutungsereignisse die Nebenwirkung mit der höchsten klinischen Relevanz dar und sind daher zu Recht als primärer oder sekundärer Sicherheitsendpunkt für die PLATO Studie definiert worden. Die fehlende Bewertung dieses Endpunkts stellt eine erhebliche Limitation für den indirekten Vergleich dar und stellt in Verbindung mit der großen Zahl von nicht zulassungskonformen Patienten in der TRITON Studie, die nicht in den indirekten Vergleich zu Ticagrelor + ASS eingegangen sind, die Zweckmäßigkeit eines derartigen Ansatzes der Nutzenbewertung in Frage.</p>	<p>Dem Stellungnehmer wird hinsichtlich der angeführten Relevanz des Endpunktes schwere, lebensbedrohliche und tödliche Blutungsereignisse im Grundsatz zugestimmt.</p> <p>In der Nutzenbewertung wird jedoch ausgeführt, dass diese Endpunkte aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit oder Operationalisierung nicht eingeschlossen wurden (S. 56/57 der Nutzenbewertung).</p> <p>Zu schweren Blutungsereignissen lagen aus der TRITON-Studie nur Daten zur Studienpopulation, nicht zur Zulassungspopulation vor. Die Nichteinbeziehung ist vor diesem Hintergrund insofern nachvollziehbar, da gerade für die Patienten ≥ 75 Jahre und < 60 kg die Einschränkung auf die 5mg-Erhaltungsdosis aufgrund des bei dieser Gruppe erhöhten Blutungsrisikos erfolgte (Angaben in der Fachinformation zu Prasugrel). Insofern kann nicht mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Studiendaten auf</p>
-----------	------------------------------	---	---

		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Primäre Betrachtung der PLATO Zulassungspopulation im Hinblick auf Schaden/Nebenwirkung als Gesamteinheit und nicht in Subgruppen, da offensichtlich ein Vergleich des primären Sicherheitsendpunkts in der STEMI-Subpopulation nicht möglich ist.</p>	<p>die Behandlung von Patienten gemäß Zulassung übertragbar sind und es nicht zu einer Verfälschung zuungunsten von Prasugrel kommt.</p> <p>Zusätzlich führt das IQWiG bezüglich der Operationalisierung lebensbedrohlicher oder tödlicher Blutungsereignisse aus, dass die Definitionen in den beiden Studien nicht gut vergleichbar seien.</p> <p>Insofern ist der indirekte Vergleich nicht anders durchzuführen, auf die Limitationen wird in der Nutzenbewertung hingewiesen. Es stehen jedoch auch keine anderen Studien für die Bewertung zur Verfügung.</p> <p>Zur notwendigen Subgruppenanalyse siehe Bewertung der Stellungnahme der AkdÄ.</p>
--	--	---	--

Anhang:

Literatur:

1. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007 Jul;28(13):1598-660.
2. IQWiG. Methoden, Version 2.0 (*Entwurf* vom 28.09.2006). Erstellt durch das Steuergremium des Instituts.

6.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21.10.2011
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96 Ticagrelor Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Version 1.0 (vom 29.09.2011)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 04.10.2011 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Jahr 2011 Nr. 96) zur Dossierbewertung von Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Produkt in der Entwicklung aus der Substanzklasse der Thrombozytenaggregationshemmer sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1.) Angewendete Methode zur quantitativen Operationalisierung der Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens
- 2.) Wertung der Aussagekraft auf Endpunktebene als ‚Beleg‘, ‚Hinweis‘ oder ‚Anhaltspunkt‘
- 3.) Operationalisierung des Aspekts Schaden

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis Pharma GmbH	<p>Angewendete Methode zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht zu Ticagrelor erstmalig eine eigene Vorgehensweise zur Operationalisierung der Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorgeschlagen und angewendet. Die Methode basiert auf der Bestimmung eines Schwellenwerts für die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der beobachteten Punktschätzer. Zur Berechnung dieses Schwellenwerts werden vom IQWiG für drei verschiedene Endpunkt-Kategorien (Mortalität, schwerwiegende/schwere Symptome und nicht-schwerwiegende/nicht-schwere Symptome) unterschiedliche gewünschte Effektgrößen für RR-Werte</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

vorausgesetzt, die für die jeweilige Einstufung des Ausmaßes als relevant erachtet werden (siehe Tabelle 32 in Anhang des Dokuments IQWiG Berichte - Jahr 2011 Nr. 96). Zunächst bleibt festzuhalten, dass die Herkunft dieser für die der Berechnung der Schwellenwerte unterstellten RR intransparent ist, da Angaben zur Herkunft dieser Werte unvollständig sind. Lediglich für den vorgeschlagenen gewünschten Effekt ($RR < 0,5$) für eine Verbesserung der Mortalität von erheblichem Ausmaß wurde im IQWiG Bericht eine Literaturstelle zitiert.

Wesentlicher ist, dass die vom IQWiG vorgeschlagene und angewendete Vorgehensweise keine verzerrungsfreie vergleichende bewertende Feststellung des Ausmaßes von Zusatznutzen ermöglicht. Beobachtete erzielte größere Effekte beim patienten-relevanten Zusatznutzen können im Ausmaß als geringer eingestuft werden, als vergleichsweise diesbezüglich geringere Effekte.

Dies sei exemplarisch für den Endpunkt Mortalität im Folgenden veranschaulicht. Für den Endpunkt Mortalität wird seitens des IQWiG ein Schwellenwert von 0,85 zur Kategorisierung des Ausmaßes dieses Endpunkts als ‚erheblich‘ hergeleitet (siehe Tabelle 32 in Anhang des Berichtsdokuments IQWiG Berichte - Jahr 2011 Nr. 96). D.h. ein tatsächlich beobachtetes relatives Risiko (RR), oder präziser, die obere Grenze des 95% KI dieses Punktschätzers müsste unterhalb von 0,85 liegen, damit der beobachtete Effekt als ‚erheblich‘ eingestuft werden würde.

Gehen wir in einem Beispiel von einer tatsächlich beobachteten RR für Mortalität (basierend auf Inzidenzraten) von 0,84 aus, und konstatieren wir, dass der Punktschätzer dieser RR theoretisch keine relevante statistische Streuung mehr aufweisen würde, d.h. die untere und obere Grenze des 95 %-

Konfidenzintervalls würde gleichfalls 0,84 betragen. Im Beispiel würde das RR von 0,84 bedeuten, dass wäre in einer angenommenen Erkrankung unter Behandlung A die Sterblichkeit 100%, so müsste bei einer neuen Behandlung B die Sterblichkeit auf unterhalb 85% gesenkt sein, damit das RR für die Behandlung B versus A unterhalb 0,85 liegt. Es dürften bei angenommenen 100 Patienten unter Behandlung B höchstens 84 versterben (also absolut 16 Patienten überleben), während unter A alle Patienten versterben, damit das RR bei 0,84 liegt. Dieser erzielte Effekt von mindestens 16 überlebenden Patienten und damit RR unterhalb 0,85 würde vom IQWiG entsprechend der vorgeschlagenen Methodik dann im Ausmaß als ‚erheblich‘ eingestuft werden. Wäre alternativ im angenommenen Beispiel durch die bestehende Behandlung A im Erkrankungsgebiet jedoch schon eine Verringerung der Sterblichkeit auf beispielsweise 50% erreicht, so müsste in diesem Fall durch eine neue Behandlung B die Sterblichkeit nur auf 42,4% oder weniger gesenkt sein, damit das RR für die Behandlung B ver-

	<p>sus A wiederum unter 0,85 liegt. Auch dieser erzielte Effekt würde gleichfalls, gemäß der vom IQWiG vorgeschlagenen Methode, im Ausmaß als ‚erheblich‘ eingestuft werden, obwohl, wiederum bezogen auf eine Population von 100 Patienten, unter Behandlung B nur 8 Patienten mehr überleben müssten (Sterblichkeit 42%) als unter A (Sterblichkeit 50%) um rechnerisch auf ein RR von unter 0,85 zu kommen. Das Beispiel zeigt eindrücklich die paradoxe Situation, die im vorgeschlagenen und zur Bewertung des Ausmaßes angewendeten Bewertungsalgorithmus des IQWiG existiert, dahingehend dass, je gravierender eine Ausgangssituation (bestehendes Risiko) offenbar ist, ein zu erzielender Zusatznutzen (Risikoreduktion) quantitativ absolut höher sein muss, um im Ausmaß als ‚erheblich‘ festgestellt zu werden, im Vergleich zu Ausgangssituationen mit bereits bestehendem geringeren Risiko, wo vergleichsweise geringerer erzielter Zusatznutzen schon ausreichend ist, um im Ausmaß dann ebenfalls als ‚erheblich‘ festgestellt zu werden.</p>	
--	---	--

In Konsequenz beinhaltet die vom IQWiG vorgestellte und angewendete Vorgehensweise eine maßgebliche Verzerrung bei der vergleichenden Feststellung des Ausmaßes von patientenrelevantem Zusatznutzen auf Endpunktebene und in Konsequenz auch bei der Gesamtbeurteilung in der Zusammenschau der Ergebnisse. Die bei der Festlegung des Ausmaßes geringere Einstufung von erzielten größeren Effekte im Vergleich zur Überbewertung von geringeren Effekten ist rational nicht nachvollziehbar und inadäquat.

Dieses relativ einfache Beispiel zeigt bereits, dass eine alleinige numerische Betrachtungsweise zur Herleitung des Ausmaßes eines Zusatznutzens aus einem gesetzten Schwellenwert über alle Indikationen der Komplexität unterschiedlicher Erkrankungen nicht gerecht werden kann. Das vom IQWiG vorgeschlagene und angewendete Vorgehen ist

	<p>zumindest im weitesten Sinne vergleichbar zum Vorgehen in Großbritannien, wo ein indikationsübergreifend gesetzter Schwellenwert (Kosten pro QALY) als Maßstab für die Erstattung von Medikamenten gilt.</p>	
<p>Novartis Pharma GmbH</p>	<p>Wertung der Aussagekraft auf Endpunktebene als ‚Beleg‘, ‚Hinweis‘ oder ‚Anhaltspunkt‘</p> <p>In seiner Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist das IQWiG wie folgt vorgegangen: es wurde geprüft, ob auf Basis einer 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit statistische Signifikanz für das für einen Endpunkt beobachtete Ergebnis vorliegt, was, sofern der Fall, als ‚Beleg‘, bzw. in einem Fall abgestuft als ‚Hinweis‘ gewertet wurde. Nur für die Endpunkte mit derart statistisch signifikanten Ergebnis wurde zudem auch das Ausmaß des Zusatznutzens nach einem vom IQWiG im Bewertungsbericht zu Ticagrelor erstmals vorgeschlagenen Algorithmus zur quantitativen Operationalisierung der Festlegung des Ausmaßes abgeleitet und bewertet. Wie bereits erwähnt, hat</p>	<p>Im Methodenpapier 4.0 des IQWiG wird in Abschnitt 3.1.4. erläutert, unter welchen Voraussetzungen welche Aussagen zur Beleglage getroffen werden. Unterschieden wird zwischen Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt.</p> <p>Für die Einstufung als Hinweis sind mindestens zwei Studien mit mehrheitlich mäßiger Ergebnissicherheit und gleichgerichteten Effekten erforderlich, liegt nur eine Studie vor, muss die Ergebnissicherheit hoch sein und die Effekte statistisch signifikant. Da diese Anforderungen erfüllt sein müssen, wäre es nicht sachgerecht, jedes „positive Ergebnis“ einer Studie unter Aufweichung des üblichen Signifikanzniveaus von 5% als Hinweis auf einen Zusatznutzen zu</p>

	<p>das IQWiG in seiner Bewertung bei einem der patienten-relevanten Endpunkte (Myokardinfarkt) eine Abstufung der Aussagekraft des auf dem 5 % Niveau statistisch signifikanten Ergebnisses von ‚Beleg‘ auf ‚Hinweis‘ vorgenommen, wegen Bedenken gegen die verzerrungsfreie Operationalisierung dieses Endpunkts (siehe Ausführungen im Dokument IQWiG Berichte - Jahr 2011 Nr. 96). In der gezeigten Vorgehensweise lässt sich derzeit nur die Möglichkeit einer Herabstufung der Nachweiskraft von vorgelegten statistisch signifikanten Ergebnissen von ‚Beleg‘ auf ‚Hinweis‘ oder möglicherweise auch auf ‚Anhaltspunkt‘ durch das IQWiG erkennen. Wünschenswert wäre aber auch eine grundsätzliche Bewertung von relevanten positiven Ergebnissen als ‚Hinweis‘ - beispielsweise, wenn für einen Endpunkt der beobachtete Effekt auf Basis einer 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch signifikant ist. Für diese Fälle sollte grundsätzlich ebenfalls eine Feststellung des Ausmaßes des beobachteten Zusatznutzens getroffen werden, da ein solches Ausmaß durchaus auch erheblich sein kann.</p>	<p>werten.</p>
--	--	----------------

	<p>Nur in der Bewertung und damit Berücksichtigung auch derartiger, entsprechend positiver Ergebnisse als ‚Hinweis‘ und der dadurch folgenden Feststellung des Ausmaßes kann sichergestellt sein, dass diese in der Zusammenschau der Einzeleffekte für die abschließende Bewertung des Zusatznutzens insgesamt auch angemessen berücksichtigt werden.</p>	
Novartis Pharma GmbH	<p>Operationalisierung des Aspekts Schaden</p> <p>In der Beurteilung des Aspekts Schaden betrachtet das IQWiG im vorliegenden Abschlussbericht in der Operationalisierung den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse umfassen jedoch sowohl Ereignisse von vermuteten unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) einer Behandlung als auch Ereignisse, die im Rahmen international angewandeter Stufenplanverfahren von verschiedenen medizinischen und behördlichen</p>	<p>Bezüglich der Begrifflichkeiten wird zwischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und unerwünschten Ereignissen unterschieden². Bei einer unerwünschten Arzneimittelwirkung wird ein Zusammenhang mit der Arzneimittelbehandlung als möglich angesehen. Bei einem in einer Studie auftretenden unerwünschten Ereignis besteht nicht notwendigerweise eine Kausalität. Beide Gruppen von Ereignissen werden jedoch in klinischen Studien grundsätzlich erfasst und auch ausgewertet und sind auf Basis der Daten</p>

2 European Agency for the Evaluation of Medical Products. Note for guidance on good clinical practice, CPMP/ICH/135/95, 2002, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf (letzter Zugriff 09.11.2011)

	<p>Fachinstanzen nicht in einem Kausalzusammenhang zur Behandlung gesehen wurden. Die Operationalisierung des Aspekts Schadens als das Auftreten von Unerwünschten Ereignissen enthält somit ein relevantes Verzerrungspotential, bedingt durch die Mitbetrachtung von Ereignissen, die nicht im Kausalzusammenhang zur Studienmedikation standen und somit keine unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung) der zugrundeliegenden Behandlung sind und nicht zu einem Schadenspotential beitragen können. In Analogie zur Vorgehensweise und Argumentation des IQWiG bei der Abstufung des Endpunkts Myokardinfarkt wegen eines möglichen vermuteten Verzerrungspotentials resultierend aus der zugrundeliegenden Operationalisierung des Endpunkts, ist zu fordern, konsequenterweise den Endpunkt Schaden, operationalisiert als Betrachtung von Unerwünschten Ereignissen, grundsätzlich ebenfalls abgestuft, als ‚Hinweis‘ zu werten. Ein ‚Beleg‘ kann im Zusammenhang mit der Bewertung von potentiell Schaden entsprechend nur bei der Operationalisierung von Schaden auf Basis einer</p>	<p>in den Studien auch Teil der Nutzenbewertung.</p> <p>Das IQWiG hat als patientenrelevante Endpunkte schwere Blutungsereignisse, lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse, Dyspnoe, Bradykardie sowie zusätzlich die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse einschließlich der, die zum Studienabbruch geführt haben, bewertet. Es wurde damit eine differenzierte Bewertung verschiedener Endpunkte vorgenommen.</p> <p>Es wird als notwendig und sachgerecht erachtet, bei der Bewertung eines möglichen Schadens einer Arzneimittelbehandlung alle Aspekte in eine Nutzenbewertung einzubeziehen, zumal Aussagen zu einer möglichen Kausalität zwischen unerwünschten Ereignissen und der Arzneimittelbehandlung durch die Bewertung klinischer Studien auf Basis der jeweiligen Beleglage ermöglicht werden.</p>
--	---	---

	Betrachtung von unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) abgeleitet werden.	Das vom Stellungnehmer genannte Stufenplanverfahren ist von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, in der es um die Auswertung der mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführten klinischen Studien geht, abzugrenzen. Stufenplanverfahren liegen im Zuständigkeitsbereich der Bundesoberbehörden.
--	---	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Keine Anmerkungen	

6.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	24.10.2011
Stellungnahme zu	Ticagrelor / Brilique®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jörg Ruof / Andreas Reichelt</p>	<p>Operationalisierung des Zusatznutzens</p> <p>Die Operationalisierung des Zusatznutzens stellt ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung dar. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen einer laufenden Nutzenbewertung einen eigenen Vorschlag dazu präsentiert, zeigt, dass diesbezüglich noch Regelungsbedarf besteht.</p> <p>Die Operationalisierung des Zusatznutzens kann unseres Erachtens nicht vom IQWiG getroffen werden, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt, sondern die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar wird.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

	<p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV).</p>	
<p>Jörg Ruof / Andreas Reichelt</p>	<p>Veröffentlichung des Beitrages von Beteiligten, die nicht dem IQWiG angehören</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin und einen Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die die Antworten dieser externen Personen, beinhalten ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung internen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

	<p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Das IQWiG veröffentlicht als Anhang den Fragenkatalog an und die Antworten von an der Nutzenbewertung Beteiligten, die nicht dem IQWiG angehören.</p>	
--	---	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 91, Tab. 31	Jörg Ruof / Andreas Reichelt	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Zielgrößenkategorie Überlebenszeit (Mortalität) ist nicht eindeutig definiert. Es ist nicht klar, ob Mortalität nur im Sinne von „Overall Survival“ zu verstehen ist oder ob zum Beispiel auch „Tod durch spezifische Gründe“ für diese Zielgrößenkategorie relevant ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der AM-NutzenV.</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stimmnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

<p>S. 92, Tab. 32</p>	<p>Jörg Ruof / Andreas Reichelt</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die quantitative Operationalisierung der Grenzen der jeweiligen Endpunkte ist nicht nachvollziehbar, da die Begründung der Schwellenwerte für die Bestimmung des Zusatznutzens in 10 der 12 Zellen fehlt. Lediglich für eine Kategorie (erheblicher Zusatznutzen bei Mortalität) wird eine klinische Untersuchung zitiert (Djulbegovic et al. 2008). Allerdings bestehen auch diesbezüglich folgende Unklarheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Es ist nicht nachvollziehbar, warum eine Untersuchung aus dem Bereich der Onkologie gewählt wurde, und mit welcher Rationale diese auf den kardio-vaskulären Bereich übertragen wird. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Overall-Survival-Niveau in allen Indikationen das gleiche ist, und damit neue Therapieformen ähnlichen „room-for-improvement“ hätten. •Die Untersuchung mischt sehr viele Indikationen aus der Onkologie, die selbst innerhalb der Onkologie unterschiedlich behandelt werden 	<p>Siehe vorheriger Einwand</p>
---------------------------	-------------------------------------	---	---------------------------------

		<p>müssen.</p> <ul style="list-style-type: none">•Es ist nicht nachvollziehbar, warum erheblicher Zusatznutzen nur mit „spectacular advances“ erreicht werden kann, und so auf 2% der Fälle beschränkt wird (Djulbegovic et al. 2008, S. 638). <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der AM-NutzenV.</p>	
--	--	--	--

6.9 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	25.10.2011 (Aktualisierung der Version vom 21.10.2011)
Stellungnahme zu	Ticagrelor – Brilique®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Potsdamer Straße 8 10785 Berlin Kontakt: Prof. Dr. med. W. Dieter Paar, Direktor Medizin Tel. 030 2575 2815 Fax 030 2575 2189 E-Mail: dieter.paar@sanofi.com

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi-Aventis	<p>Die PCI-CURE, CREDO und die PCI-CLARITY Studien haben einen eindeutigen und konsistenten Vorteil einer Vorbehandlung mit Clopidogrel vor PCI gezeigt ^(1,2,3).</p> <p>Das IQWiG diskutiert in seiner Dossierbewertung zu Ticagrelor die Frage, ob der indirekte Vergleich aufgrund der Designunterschiede der Studien PLATO ⁽⁴⁾ und TRITON ⁽⁵⁾ angemessen ist.</p> <p>Bei der Beantwortung dieser Frage müssen mögliche relevante Designunterschiede der klinischen Studien auch im Hinblick auf die Art der Vorbehandlung mit Clopidogrel berücksichtigt werden. Nur eine adäquate und dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechende Vorbehandlung lässt einen fairen Vergleich</p>	<p>Das IQWiG führt auf S. 52 der Nutzenbewertung aus, dass TRITON im Gegensatz zu PLATO den Einschluss von STEMI-Patienten mit sekundärer PCI und damit verbunden auch eine verzögerte PCI und relativ späte Gabe der Aufsättigungsdosis erlaubte. Die Gabe der Aufsättigungsdosis konnte in TRITON auch insgesamt relativ spät erfolgen, während dies bei PLATO unmittelbar nach Randomisierung und vor der PCI erfolgen musste. Es wird ausgeführt, dass dies sicher als relevanter Designunterschied gelten könne, sich jedoch für den indirekten Vergleich die Frage stelle, ob dies auch zu relevanten Unterschieden in den eingeschlossenen Populationen geführt habe.</p>

	<p>zwischen den neueren Thrombozytenaggregationshemmern und dem bisherigen Goldstandard Clopidogrel zu. Ein indirekter Vergleich der neueren Thrombozytenaggregationshemmer über die PLATO und die TRITON Studie ist methodisch und inhaltlich nur dann zu rechtfertigen, wenn u. a. auch die Vorbehandlung absolut vergleichbar ist. Sollte diese nicht adäquat erfolgt sein, so ist zu fordern, dass in beiden Studien gleichgerichtete Abweichungen erfolgten, die zusätzlich auch noch das gleiche Ausmaß hatten (d.h. eine möglichst weitgehend vergleichbare „falsche“ Vorbehandlung mit dem „Goldstandard“ in beiden Studien).</p> <p>In der TRITON Studie erhielten 74% der Patienten Clopidogrel erst während der PCI (Table 1 der Publikation) ⁽⁴⁾. Der überwiegende Anteil der Patienten erhielt somit keine optimale Vorbehandlung mit Clopidogrel.</p> <p>In der PLATO Studie ⁽⁴⁾ findet sich im Abschnitt „Methods“ Unterabschnitt „Study Treatment“ folgende Darstellung: „Patients undergoing PCI after randomization received, in a blind fashion,</p>	<p>Tab. 17 der Nutzenbewertung enthält eine Darstellung der Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis für beide Studien im Vergleich. Auch bezüglich der Vorbehandlung lassen sich, wie vom Stellungnehmer richtig erwähnt, Unterschiede feststellen. Trotz unter anderem dadurch bestehender Limitationen in der Vergleichbarkeit der Daten kommt das IQWiG auf S. 53 zu dem Ergebnis, dass sich für die STEMI-Population aufgrund eines ähnlichen Zeitfensters keine wesentliche Einschränkung der Studienvergleichbarkeit ergebe, die einen indirekten Vergleich grundsätzlich als inadäquat erscheinen ließe. Relevante Unterschiede sind der Tabelle dagegen in Bezug auf die IA/NSTEMI-Population zu entnehmen, die jedoch für den indirekten Vergleich keine Rolle spielt.</p> <p>Beim STEMI liegt in Abgrenzung zum NSTEMI/IA der Zeitpunkt der PCI aufgrund der</p>
--	---	--

	<p><i>an additional dose of their study drug at the time of PCI: 300 mg of clopidogrel, <u>at the investigators discretion</u>, or 90 mg of ticagrelor for patients who were undergoing PCI more than 24 hours after randomization“.</i></p> <p>Dies lässt ganz eindeutig darauf schließen, dass auch in der PLATO Studie keine vollständig standardisierte und adäquate Vorbehandlung mit Clopidogrel vor der PCI erfolgte. Der Tabelle 2 der Publikation ist zu entnehmen, dass die 9291 Patienten der Clopidogrelgruppe extrem unterschiedliche Clopidogreldosierungen innerhalb von 24 Stunden vor Randomisierung oder nach Randomisierung erhielten. Bei 14,4% der Patienten wird die Dosis gar nicht genau angegeben und 5,5% der Patienten erhalten die gleiche Dosis wie vor dem Index-event, d.h. ganz explizit, dass sie gar keine neue Loading Dose erhalten haben.</p>	<p>Akutsituation nah am Symptombeginn, daher spielt die Frage der Vorbehandlung beim STEMI keine so große Rolle, als dass sich daraus relevante Unterschiede zwischen den Studien ergeben, die einen indirekten Vergleich ausschließen würden.</p> <p>Im Hinblick auf die zitierten Studien ist anzumerken, dass in der CREDO-Studie die Patientenpopulation heterogen war und das akute Koronarsyndrom bzw. der STEMI kein definiertes Einschlusskriterium war. In der CURE-Studie wurden Patienten mit IANSTEMI behandelt und die CLARITY-Studie schloss Patienten mit einem STEMI ein, jedoch wurde primär eine Fibrinolysetherapie durchgeführt³.</p> <p>Das Vorgehen wird insgesamt als sachgerecht eingestuft. Auf Limitationen dieses indirekten Vergleiches wurde im Übrigen in der Nutzenbe-</p>
--	---	--

3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom, Abschlussbericht A09-02, Stand 11.07.2011.
https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf

	<p>Es bestehen also ganz eindeutige Hinweise darauf, dass die Vor-behandlung mit Clopidogrel in beiden Studien nicht adäquat war. Zusätzlich bestand -wie das IQWiG selber einräumt- ein relevanter Designunterschied zwischen beiden Studien!</p> <p>Die späte Verabreichung von Clopidogrel in der TRITON Studie hat vollkommen zu recht im IQWiG-Abschlussbericht zu Prasugrel klare Erwähnung gefunden. Sie ermöglicht keinen fairen Vergleich!</p> <p>Es ist nicht ohne weitere Erklärung nachvollziehbar, warum das IQWiG nunmehr in der Dossierbewertung zu Ticagrelor in den aktuellen Analysen hauptsächlich mit der Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis argumentiert. Dass bei den „STEMI-Populationen ein durchaus ähnliches Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Randomisierung“ erkennbar sei, wie das IQWiG ausführt, kann nicht als Beleg dafür gewertet werden, dass die Vor-behandlung adäquat korrekt oder vergleichbar falsch durchgeführt worden ist.</p>	<p>wertung auch hingewiesen. Auch muss festgestellt werden, dass absolut identische Behandlungen in unterschiedlichen Studien die Ausnahme darstellen.</p> <p>Im Ergebnis ergibt sich keine Änderung an der Aussage der Nutzenbewertung, denn andere Studien standen für einen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung, direkte Vergleichsstudien liegen nicht vor. Die Nutzenbewertung kommt zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Ticagrelor für die Indikation STEMI mit PCI nicht belegt ist.</p>
--	---	---

Für Clopidogrel ist sicherlich **auch beim STEMI** wesentlich entscheidender, in welchem Zeitabstand Clopidogrel **vor** dem Stenting gegeben wurde bzw. dass Clopidogrel **überhaupt vor** dem Stenting gegeben wurde. Dafür sprechen ganz eindeutig die Ergebnisse der PCI-CLARITY Studie ⁽³⁾.

Die zitierten Informationen aus beiden Studien sprechen prima vista ganz eindeutig gegen eine adäquate **Vor**behandlung mit Clopidogrel vor der PCI und legen auf den ersten Blick auch keine Vergleichbarkeit nahe. Damit fehlt eine ganz entscheidende Voraussetzung für den indirekten Vergleich.

Inwieweit die in der Dossierbewertung erwähnten negativen Interaktionsteste hinsichtlich Aufsättigungsdosis und Vorbehandlung vor dem Hintergrund einer in beiden Studien ganz offensichtlich inadäquaten **Vor**behandlung mit Clopidogrel wirklich aussagekräftig sind, sollte vor einer Beschlussfassung des G-BA eingehender

	<p>diskutiert und wesentlich ausführlicher begründet werden.</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG zu Ticagrelor (Auftrag A11-2 Version 1 vom 20.09.2011) enthält im Anhang A eine vom IQWiG neu entwickelte und erstmals beschriebene Methodik zur Semi-quantifizierung des Zusatznutzens und weiterer Kriterien des § 35a SGB V bzw. der AM-NutzenV. Dieser vom IQWiG als „Vorschlag“ gekennzeichnete Algorithmus ist von großen allgemeinen Interesse, da er den Anspruch hat, nicht nur für Ticagrelor, sondern erkrankungs- und interventionsunabhängig allgemein zu gelten und die Kriterien des § 35a SGB V und der AM-NutzenV abzubilden. Wir denken, dass diese weitgehende und aus unserer Sicht die Grenzen der Methodologie überschreitende Klassifizierung nicht nur im Anhang zu einer konkreten Bewertung zur Diskussion gestellt werden sollte, sondern einer breiten gesellschaftlichen Diskussion bedarf. Die vorliegende Form blendet aus, dass es hier um wichtige normative Fragen geht, die sich der methodologisch-wissenschaftlichen Kompetenz und dem Mandat eines</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>
--	---	--

	<p>wissenschaftlichen Institutes grundsätzlich entziehen.</p> <p>Die Form der Veröffentlichung als Anhang zu einem konkreten Produktbericht nimmt in Kauf, dass der Entwurf von vielen unbemerkt und undiskutiert bleibt, zumal bei Produktbewertungen der Kreis der Stellungnahmeberechtigten sehr eingeschränkt ist.</p> <p>Wir möchten deshalb anregen, dass dieser Vorschlag in geeigneter Form gesondert diskutiert wird.</p> <p>Grundsätzlich sind wir der Meinung, dass solcherart normative Setzungen das Mandat eines wissenschaftlichen Institutes bei weitem übersteigen. Derartige weitreichende Wertentscheidungen können nicht ohne Berücksichtigung des Kontextes, ausschließlich abgeleitet aus zwei statistischen Kenngrößen, „berechnet“ werden.</p>	
--	--	--

Trotzdem möchten wir im Folgenden einige erste Anmerkungen machen:

Fehlende Kontextualität:

Die einzigen Parameter, die in die Bewertung eingehen, sind mittelbar der gewünschte Effekt und unmittelbar die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, so dass die Kontextualität ausgeblendet wird. Wir denken, dass solche Wertungsentscheidungen nicht allein auf Basis zweier abstrakter biostatistischer Kennzahlen getroffen werden können, da diese weder die ärztliche Kompetenz noch die Expertise der Betroffene sowie gesellschaftliche Werthaltungen berücksichtigen.

Operationalisierung des Nutzens durch ein Streuungsmaß:

Es wird schon intuitiv klar, dass der Grad des Zusatznutzens nicht aus einem Streuungsmaß für einen Effektschätzer abgeleitet werden kann, das nichts über die Qualität und Stärke eines Effektes aussagt, sondern hochgradig abhängig ist von der Fallzahl der

hinterlegten Studie(n). In dem vorgelegten Algorithmus dominiert das Streuungsmaß sogar die Effektstärke, die Berücksichtigung ausschließlich der oberen Konfidenzintervallgrenze folgt einem worst-case-Ansatz - tatsächlich könnte der Effekt in gleichem Ausmaß „besser“ und nicht nur „schlechter“ sein. Die Wahl eines Streuungsmaßes für den Effektschätzer, das wesentlich von der Fallzahl abhängt, führt zudem zu einer „Doppelzählung“, da das Kriterium der „Sicherheit der Aussage“ vom IQWiG gesondert klassifiziert wird.

Widersprüche zur AM-NutzenV:

Beispielhaft sei dies für die Nutzendimension der Mortalität gezeigt. Nach AM-NutzenV ist „Heilung“ gleichbedeutend mit Eingruppierung in die höchste Kategorie des „beträchtlichen“ Zusatznutzens. Da die besondere Qualität der „Heilung“ als Folge der Kontextintensivität ausgeblendet wird, können nachweislich eine Heilung bedingende Therapien in die niedrigeren Nutzenkategorien „beträchtlich“ oder sogar nur „gering“ eingestuft werden. Als Beispiel im Sinne eines Falsifizierungsbeweises genannt sei die standardbildende MOSAIC-Studie. zur adjuvanten Chemothera-

pie von Darmkrebs ⁽⁶⁾. Die Therapie mit FOLFOX, die heutzutage den Therapiestandard definiert, zeigt im Stadium III eine Senkung des relativen Todesrisikos um 20 %: HR=0,80; 95%-KI 0,65-0,97; p= 0,023. Da die obere Konfidenzintervallgrenze bei 0,97 liegt, würde dieser heutigen Standardtherapie zur Heilung von Darmkrebs im Stadium III ein lediglich „geringer“ Nutzen zugeordnet. Dieser keineswegs ausgesuchte Fall steht im offensichtlichen Widerspruch zur AM-NutzenV, die Heilungen grundsätzlich einen „erheblichen“ Nutzen zuordnet.

Bemerkenswert ist ferner, dass abweichend von der AM-NutzenV, die für Senkung der Mortalität explizit nur die Kategorien „erheblich“ oder „beträchtlich“ kennt, das IQWiG bei Lebensverlängerung auch die schwächste Kategorie „gering“ vergibt. Die Herleitung, dies gelte für geringere als „moderate“ Lebensverlängerungen, wird schon dadurch dementiert, dass das IQWiG selber schreibt, dass „für die Mortalität die Anforderung „mehr als geringfügig“ bereits durch den Endpunkt selbst als erfüllt angesehen wird“.

Laut AM-NutzenV stellt die „Sicherheit der Aussage“ ein gesondertes Kriterium neben dem Ausmaß des Zusatznutzens dar. Allein deshalb ist die Tatsache, dass die vom IQWiG vorgeschlagene „Feststellung des Zusatznutzens“ wesentlich von der Aussagestreuung und damit der Fallzahl getrieben wird, nicht im Einklang mit der AM-NutzenV.

Systematische Benachteiligung seltener Erkrankungen:

Da die Klassenzuteilung primär durch die Konfidenzintervallgrenze getrieben wird, sind Studien mit geringerer Fallzahl grundsätzlich benachteiligt, da die Weite des Konfidenzintervalles von der Fallzahl abhängt. Da in Bereichen wie der Onkologie wesentlich geringere Fallzahlen als in Gebieten wie z.B. der Hochdrucktherapie erreicht werden, ist diese Hürde für die Onkologie und andere eher seltene Erkrankungen und Unterformen von Erkrankungen aus systematischen Gründen viel schwerer zu erreichen. Diese faktische Ungleichheit bei der Bewertung wird zukünftig durch gezielte Therapieansätze (Persona-

lisierte Medizin) noch verstärkt, selbst dann, wenn der Effektschätzer viel höher liegt.

Unbegründete Setzung der Schwellenwertparameter:

Die Schwellenwerte der Konfidenzintervallgrenzen und Effektstärken bleiben inhaltlich unbegründet: Der Schwellenwert der Konfidenzintervallgrenze wird über ein hypothetisches Konstrukt zweier entsprechend gepowerter Studien aus dem Effektschätzer modelliert. Einzig die Schwelle des Effektschätzers für die erhebliche Senkung der Mortalität von $RR=0,5$ wird mit einer Literaturstelle begründet. Allerdings wird diese eine Literaturstelle nur anekdotisch zitiert, eine zugrunde liegende systematische Literaturrecherche ist nicht erkennbar. Diese Literaturstelle ⁽⁷⁾ leitet diese Setzung allerdings ebenfalls nicht her. Sie ist vielmehr eine Untersuchung onkologischer Therapiestudien und nennt die Grenze von $HR=0,5$ ohne Begründung und lediglich als Teil einer Arbeitsdefinition für Durchbruchinnovationen, die sie selber als „arbiträr“ kennzeichnet: „We determined the proportion of discoveries that were „breakthrough interventions. This was arbitrarily defined as interventions judged by the original researchers

to be so beneficial that they should immediately become the new standard of care or that had an effect size so large that they reduced the death rate by 50 % or more (ie, the HR for death was 0.5 or less)“. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu bemerken, dass in dieser Studie die Definition der Durchbruchintervention von 15 % der Studien deshalb erreicht wurde, weil sie eine sofortige Änderung des Therapiestandards bedeuten würden, während das vom IQWiG allein zitierte Kriterium der Halbierung des Todesrisikos lediglich 2 % der Studien (12 von 614) erfüllten. Dies bedeutet, dass das IQWiG die unbegründete Arbeitsdefinition der zitierten Arbeit nur teilweise übernimmt und damit ein so konservatives Maß erschafft, dass durch dieses sogar nur ein Achtel der Durchbruchinnovationen der zitierten Arbeit erfasst werden, die den Therapiestandard sofort verändert haben. Da das IQWiG seine Definition über die Effektstärke im Gegensatz zu Djulbegovic et al. zudem an eine Schwellenwertunterschreitung der oberen Konfidenzintervallgrenze bindet, ist die Definition noch konservativer, so dass zu prüfen bleibt, ob auch nur eine einzige der 766 von Djulbegovic untersuchten Studien diese Definition erfüllt.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass die AM-NutzenV, deren Kriterien hier operationalisiert werden sollen, an keiner Stelle vom Kriterium der „Durchbruchsinnovation“ ausgeht, sondern den Zusatznutzen patientenindividuell definiert: „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“. Hier stellt sich die Frage, weshalb das IQWiG mit einer über das unbestimmte Kriterium der „Durchbruchsinnovation“ argumentierenden Definition die Kriterien der AM-NutzenV ignoriert.

Obwohl die AM-NutzenV die Kriterien verbunden über ein „oder“ alternativ aufzählt, erschafft das IQWiG eine Hierarchisierung, die dadurch zum Ausdruck kommt, dass für die anderen Nutzenqualitäten deutlich schärfere Grenzwerte für die Obergrenze des Konfidenzintervalls des relativen Risikos ausgewählt werden als für die Mortalität. Das IQWiG begründet dies wie folgt: „Die

Schwellenwerte sind um so höher, je weniger schwerwiegend eine Zielgröße ist (siehe Tabelle 32). Dadurch wird der Anforderung nach einer Berücksichtigung der Krankheitsschwere Rechnung getragen.“ Diese Begründung erscheint als wenig stichhaltig bzw. nicht konsistent, da die Krankheitsschwere z. B. nicht notwendiger Weise mit dem Ausmaß der Senkung schwerwiegender Symptome oder gar schwerwiegender Nebenwirkungen korreliert.

Ferner wird verfügt, dass die Verhinderung schwerwiegender Symptome oder Nebenwirkungen neben allen anderen Anforderungen nur dann konstatiert werden darf, wenn das Risiko in mindestens einer der zu vergleichenden Interventionen bei mindestens 5 % liegt. Durch diese begründungslos erfolgte Einfügung einer zusätzlichen Forderung wird die AM-NutzenV noch weiter konterkariert.

Anwendung der Schwellenwerte der oberen Konfidenzintervallgrenze auf Subgruppen oder auf Studien zu einem frühen Zeitpunkt:

Die bereits kritisierte Einbeziehung eines Streuungsmaßes für

den Effektschätzer als Kenngröße der Nutzenklassierung führt bei Anwendung auf Teilpopulationen der Nutzenbewertung dazu, dass der Zusatznutzen fälschlich geringer quantifiziert oder gar nicht konstatiert wird, auch wenn die Effektschätzer der ausgeschuchten Subgruppen homogen zu dem der Gesamtstudie sind. Bedingt durch die definitionsgemäß geringere Größe von Subgruppen weisen diese notwendigerweise eine (ggf. vielfach) größere Streubreite auf als die Primärstudie. Deshalb werden Analysen von Subgruppen regelhaft die daran nicht angepassten Konfidenzintervallgrenzen überschreiten. Es wäre eine klassische Fehlinterpretation von Subgruppenanalysen, deshalb den Zusatznutzen herabzustufen ⁽⁸⁾.

Ein gleichgelagertes Problem zeigt sich bei frühzeitiger Auswertung von Studien z.B. im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Da zu einem frühen Auswertungszeitpunkt die Zahl der Ereignisse naturgemäß geringer ist, sind die Konfidenzintervalle zu diesem Zeitpunkt weiter, so dass der Zusatznutzen bei Operationalisierung über ein Streuungsmaß des Effektschätzers systematisch unterschätzt wird. Dieses Problem besteht insbesondere dann, wenn im Rahmen einer geplanten Zwischenauswertung sich ein signifikanter Vorteil für die neue Intervention

	<p>zeigt und damit die Weiterführung der Studie aus ethischen Gründen nicht vertretbar erscheint.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, dass die oben zitierte standardbildende MOSAIC-Studie den Überlebensvorteil wegen der langsamen Erkrankungsdynamik erst – wie prädefiniert - nach einer Beobachtungsdauer von minimal 6 Jahren zeigen konnte, während der Vorteil im Disease-free Survival (DFS) bereits nach einem medianen follow-up von 34,9 Monaten nachweisbar war ⁽⁹⁾.</p> <p>Der vorliegende Vorschlag lässt die oben genannten Probleme bei Subgruppenanalysen und frühzeitigen Analysen völlig unbeantwortet. Dies ist ein weiterer wichtiger Grund, nicht zu versuchen, den Zusatznutzen über ein Streuungsmaß zu operationalisieren.</p>	
--	--	--

Literatur:

- (1) Metha SR et al. Lancet 2001
- (2) Steinhubl SR et al. JAMA 2002
- (3) Sabatine MS et al. JAMA 2005
- (4) Wallentin L et al. NEJM 2009
- (5) Wiviott SD et al. NEJM 2007
- (6) Andre, T et al. J Clin Oncol 2009
- (7) Djulbegovic, B et al. Arch. Intern. Med. 2008
- (8) Rothwell, P Lancet 2005
- (9) Andre, T et al. NEJM 2004

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Keine Anmerkungen	

6.10 Stellungnahme Professor Dr. Dr. Strech, Medizinische Hochschule Hannover

Datum	<< 25.10.2011 >>
Stellungnahme zu	<< Ticagrelor >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Dr. Daniel Strech, Medizinische Hochschule Hannover >>

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daniel Strech	<p>Diese Stellungnahme bezieht sich allein auf den Anhang A – Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene und die dazugehörigen Tabellen 30 bis 32.</p> <p>Die allgemeinen Anmerkungen sind vollständig im Fließtext im Anschluss an diese Tabelle eingefügt.</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p> <p>Die vom Stellungnehmer angeregte wissenschaftliche und gesellschaftliche Diskussion zu den Kategorien des Zusatznutzens wird auch vom G-BA angestrebt.</p>

Diese Stellungnahme bezieht sich allein auf den Anhang A – Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene und die dazugehörigen Tabellen 30 bis 32.

Wenn ich im Folgenden das Wort Operationalisierung verwende, beziehe ich mich jedes Mal auf die Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Diese Stellungnahme bezieht sich nur randständig auf die Inhalte der Operationalisierung. Hierfür fehlte mir zum einen die Zeit, da ich nur zufällig und wenige Tage vor Ende des Stellungnahmeverfahrens von dem Anhang A erfahren habe, und zum anderen wäre für eine vernünftige Diskussion der Inhalte ein multidisziplinärer Prozess wünschenswert. Der Fokus dieser Stellungnahme liegt auf dem Prozess der Erstellung und Kommunikation der Operationalisierung.

Zum besseren Verständnis möchte ich meiner Stellungnahme einige Anmerkungen voranstellen

Vorausgehende Anmerkungen zur Relevanz der Operationalisierung

Ich möchte dieser Stellungnahme voranstellen, dass ich die Arbeit des IQWiG als Forscher und Lehrender im Bereich Medizinethik und Health Policy Analysis und als in Deutschland Krankenversicherter sehr schätze. Mit dem IQWiG sind neue (überfällige) Standards von Evidenzbasierung und Transparenz in das deutsche Gesundheitswesen eingezogen. Umso erstaunlicher ist es deshalb, dass es dieser wichtigen Operationalisierung (mit all ihrer Signalwirkung) an vielen (nicht an allen) Stellen an Systematik, Transparenz und Begründung fehlt.

Die Gründe, warum sich das IQWiG (seit Inkrafttreten der AM-NutzenV am 1.1.2011) mit einer Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auseinanderzusetzen hatte, sind im Anhang A selbst beschrieben und werden deshalb hier nicht erneut dargestellt. An dieser Stelle kann leider ebenfalls nicht ausführlich erläutert werden, warum die Einführung einer qualitativen und quantitativen Operationalisierung des Ausmaßes von medizinischem Nutzen im Allgemeinen und von Zusatznutzen im Speziellen sehr bedeutsam für verschiedene ethi-

sche Herausforderungen im Gesundheitswesen ist. Es ist zu begrüßen, dass das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zusammen mit dem G-BA (muss offiziell die Nutzenbewertung durchführen) und dem IQWiG diese wichtigen Schritte geht.

Das IQWiG reagiert mit seiner Operationalisierung auf die Vorgaben des BMG. Viele der im Folgenden dargestellten Hinweise auf die fehlende oder zumindest unzureichende Begründung von Werturteilen richten sich in gleicher Weise an das BMG, welches ebenfalls ihre Vorgaben an den neuen Bewertungsprozess durch GBA und IQWiG transparenter hätte begründen können.

Allein die Tatsache, dass das IQWiG explizit die BMG Vorgaben spezifiziert und umsetzbar macht, sowie die den Vorgaben inhärenten Inkonsistenzen versucht auszugleichen, ist lobenswert und scheint mir an vielen Stellen gelungen (wenngleich wie gesagt, zu dieser inhaltlichen Debatte hier keine tiefergehende Stellungnahme versucht wird).

Vorausgehende Anmerkungen zur Unvermeidbarkeit von Werturteilen in der Operationalisierung

Konkret muss das IQWiG durch die BMG Vorgaben gemäß AM-NutzenV spezifizieren, wann wir qualitativ wie quantitativ von einem geringen, beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen bei Arzneimitteln sprechen sollten (was Konsequenzen für die Kostenerstattung durch die GKV hat). Diese qualitative wie quantitative Festlegung sowohl krankheitsübergreifend wie krankheitsspezifisch ist notwendigerweise an Werturteile gebunden. Oder anders formuliert: Für die Einschätzung eines Nutzens als gering, beträchtlich oder erheblich sind neben empirischen und biometrischen Kenntnissen auch normative Setzungen (Werturteile) unvermeidlich.

Bislang hat das IQWiG solche Werturteile nicht in dieser Form treffen müssen. Inwieweit an anderer Stelle der im Ermessensspielraum des IQWiG liegenden Entscheidungen Werturteile implizit einfließen, habe ich an anderer Stelle diskutiert [1].

In der deutschsprachigen und angloamerikanischen Literatur sind mir keine Beispiele bekannt (ich habe dies aber nicht systematisch recherchiert), in denen erläutert wird, wie andere dem IQWiG ähnliche ausländische Institutionen des Gesundheitswesens solche Werturteile zur Operationalisierung von (Zusatz-)Nutzen entwickelt und angewendet haben. Es scheint, dass das französische IQWiG Pendant (die *Haute Autorité de Santé*, HAS) mit einer vierstufigen Gradierung des Ausmaßes von Zusatznutzen arbeitet (major, important, moderate & minor), eine Erläuterung zu diesem Vorgehen, habe ich aber in der Kürze der Zeit nicht gefunden. Siehe <http://www.ispor.org/htaroadmaps/france.asp>

Das heißt nicht, dass nicht andere mit dem IQWiG vergleichbare Institutionen sich explizit zu Werturteilen in ihren Prozessen geäußert haben. Siehe insbesondere die beiden Berichte des englischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): „Social Value Judgments of the NICE“ [2] und „Appraising life-extending, end of life treatments“ [3]. Ein vergleichbarer allgemeiner Bericht zur Erklärung der das IQWiG leitenden Werturteile steht weiterhin aus. Die Diskussion zur Operationalisierung der Bewertung des Zusatznutzens könnte einen guten Grund bieten, sich dieser Aufgabe anzunehmen. Als Signal an die Öffentlichkeit wäre das wünschenswert. Es ist wichtig und bleibt zu hoffen, dass die deutsche Öffentlichkeit, Politik und Fachwelt anerkennt, dass Institutionen wie das IQWiG (und der GBA) oder das NICE um Werturteile in ihrer eigenen Arbeit nicht herumkommen [1]. Diese Werturteile müssen aber öffentlich und verständlich kommuniziert und diskutiert werden und sie müssen revidierbar sein (wie biometrische Methoden auch). Zugleich müssen einmal konsentiertere Werturteile innerhalb bestimmter Verfahrensschritte der Nutzenbewertung „relativ“ stabil sein, um Planungssicherheit für die Personenkreise zu garantieren, welche klinische Studien (auch mit Blick auf die spätere GKV-Finanzierung) planen und initiieren (finanzieren).

Direkte Anmerkungen zur Operationalisierung der Bewertung des Zusatznutzens

Grundsätzlich wäre es aus ethischer Perspektive (Stichwort: „Gerechte Verfahren“) und aus Gründen der Vertrauensbildung zur Öffentlichkeit wünschenswert, wenn Institutionen des deutschen Gesundheitswesens bei der Entwicklung von Verfahren und Methoden für die Nutzen- (und Zusatznutzen-) Bewertung zentrale prozedurale Aspekte berücksichtigen. Hierzu gehören insbesondere A) Transpa-

renz und B) Begründung. Im Folgenden werde ich den Anhang A hinsichtlich seiner Transparenz- und Begründungs-Qualität kommentieren. Weitere prozedurale Bedingungen für eine rationale Entscheidungsfindung (wie z.B. Regulierung und Minimierung von Interessenkonflikten) werden hier nicht weiter thematisiert [4].

Unzureichende Transparenz

1) Fehlender Hinweis auf die Bedeutung von Anhang A im Stellungnahmeverfahren:

Die in Deutschland erstmalige explizite qualitative und quantitative Operationalisierung von (Zusatz-) Nutzen stellt ein praxisrelevantes Ereignis für viele Akteure im Gesundheitswesen dar. Weder durch BMG, GBA oder IQWiG wurde öffentlich darauf aufmerksam gemacht, dass durch Stellungnahmen zum Ticagrelor-Bericht auch diese Operationalisierung erstmals kommentiert werden kann. Die Kritik muss sich in diesem Falle primär an den GBA richten, über den das Stellungnahmeverfahren offiziell läuft. Es wäre zu überlegen gewesen, ob man nicht eine gesonderte Stellungnahme allein zu diesem Anhang A ermöglicht.

2) Handelt es sich bei Anhang A um eine Erweiterung der IQWiG Methoden?

Zur Sicherstellung der Planungssicherheit im Rahmen der klinischen Forschung sollte bei den IQWiG Methoden vermerkt sein, dass in Ergänzung zu den Methoden Version 4.0 weitere Punkte zu berücksichtigen sind, die sich aktuell nur im Dossierbericht zu Ticagrelor im Anhang finden lassen. Besser wäre es natürlich, diese neuen Methodenbausteine bei den Methodenpapieren explizit zu publizieren.

3) Fehlender Hinweis auf die Tatsache, dass es sich bei der Operationalisierung von Zusatznutzen um Werturteile handelt:

Dieser Punkt ergänzt den Kritikpunkt, dass die praktische Bedeutung des Anhang A nicht dargestellt wurde. Es wäre wünschenswert, wenn das IQWiG explizit aufzeigt, an welchen Stellen im Rahmen der Operationalisierung im Anhang A Werturteile zu treffen sind (Beispiele siehe unten). Damit wäre zunächst nur die Transparenz erfüllt. Zur Begründung dieser Werturteile siehe weiter unten.

4) Teilweise fehlende allgemeinverständliche Erläuterung der Operationalisierung:

Es muss bezweifelt werden, dass viele Akteure im deutschen Gesundheitswesen und ein Großteil der Öffentlichkeit befähigt sind, insbesondere die quantitative Operationalisierung der Bewertung von Zusatznutzen zu verstehen. Hier sollte eine allgemeinverständlichere Erläuterung der Operationalisierung nachgereicht werden, um bestimmte Personengruppen aus der Diskussion nicht auszuschließen.

Unzureichende Begründung

5) Fehlender Hinweis darauf wie und auf welcher Literaturlbasis oder durch welche Expertenberatung die qualitative und quantitative Operationalisierung entwickelt wurde:

Es findet sich keine Erläuterung zum Vorgehen bei der Operationalisierung. Gerade vor dem Hintergrund der (internationalen) Pionierarbeit des IQWiG in diesem Bereich, wäre die Beantwortung folgender Fragen wünschenswert: A) Wurde systematisch erfasst, inwieweit international vergleichbare Operationalisierungen auf wissenschaftlicher Basis und durch transparente Verfahren bereits durchgeführt wurden? B) Welche Literatur (oder Expertenmeinung) wurde bei der Operationalisierung durch das IQWiG berücksichtigt?

Auch bzw. gerade wenn es bislang keine vergleichbaren internationalen Operationalisierungen gegeben hat, wäre es wichtig, dies der Erläuterung des eigenen Vorgehens voranzustellen.

6) Fehlende Begründung für die getroffenen Werturteile

Es ist nicht so, dass im Anhang A gar keine Begründungen zu finden sind. Es finden sich z.B. Begründungen zur Frage, warum eine qualitative und quantitative Operationalisierung notwendig ist (z.B. in Anhang A, Seite 86, Absatz 3). Weiterhin werden Plausibilitätsgründe genannt dafür, wie die qualitativen BMG Vorgaben zu ergänzen sind (z.B. in Anhang A, Seite 86, Absatz 4).

Es werden aber keine Begründungen für verschiedene im Anhang A gemachte Werturteile gegeben.

Beispiel 1) Es wird nicht begründet, warum die Zielgröße „Mortalität“ als grundsätzlich „bedeutender“ eingestuft wird als die Zielgrößen „Lebensqualität“ und/oder „schwerwiegende Symptome“. Spätestens seit der Einsicht (zumindest bei vielen Erkrankten und Behandelnden), dass einer relativ kurzen Lebenszeitverlängerung bei Krebserkrankungen durch z.B. Chemotherapeutika nicht grundsätzlich mehr Wert beigemessen werden muss als dem Erhalt eines bestimmten Levels an Lebensqualität (bzw. der Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen), müsste diese generalisierte Hierarchisierung von Zielgrößen in irgendeiner Form begründet werden.

Beispiel 2) Es wird nicht begründet, warum allein bei Mortalität das absolute Risiko keine Rolle bei der Bestimmung des Zusatznutzens spielen soll. Nach meinem Verständnis wäre eine Verlängerung der Lebenszeiterwartung von 2 auf 3 Wochen (also um ein relatives Risiko von 0,5) nach den IQWiG Vorgaben als „Durchbruch“ und damit als erheblicher Zusatznutzen für den am höchsten gewichteten Zielwert „Mortalität“ zu klassifizieren.

Auch die Akzeptanz all der Konsequenzen, die sich mit der Festlegung eines Konfidenzintervalls in diesen Bewertungsschritten ergeben können, sollte begründet werden. Wie z.B. wäre mit Studien mit geringer Fallzahl (und konsekutiv großen Konfidenzintervallen) umzugehen?

Beispiel 3) Der IQWiG Operationalisierung ist implizit, „dass Effekte, die aber nur als geringfügig bewertet werden, zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“ führen“. Ich denke, dass es für diese normative Festlegung gute ethische Gründe geben kann. Begründet wird dieses Werturteil aber nicht, es wird nur festgestellt.

An dieser Stelle möchte ich anmerken, dass mit diesem spezifischen Werturteil weitreichende Implikationen verbunden „sein können“ (die wiederum aus ethischer Perspektive gut begründet werden könnten). Solange es z.B. im Rahmen der frühen Nutzenbewertung „nur“ um Preisverhandlungen geht und eine Maßnahme ohne Zusatznutzen nicht aus der GKV Finanzierung ausgeschlossen, sondern „nur“ einer Festbetragsgruppe zugeordnet wird, handelt es sich nicht

notwendig um eine Rationierung. Würde dieses Werturteil aber bei evtl. in Zukunft notwendigen Rationierungen im deutschen Gesundheitswesen weiterhin Bestand haben, wäre damit das Priorisierungs- bzw. Rationierungskriterium „marginaler Nutzen“ etabliert. Viele ethische Gründe sprechen dafür, medizinische Maßnahmen mit einem „marginalen Nutzen“ in Allokationsfragen zu posteriorisieren [5]. Mit dieser Anmerkung soll nur angedeutet werden, dass vom IQWiG getroffene Werturteile eine Signalwirkung haben können und damit ein weiteres Mal begründungsbedürftig sind.

Beispiel 4) Die einzige explizite Referenz für ein Werturteil wurde durch die einzige (!) Literaturangabe im gesamten Anhang A gegeben. Streng genommen handelt es sich hierbei um das stellvertretende Werturteil einer internationalen Autorengruppe (Djulgovic et al.). Nach Angaben des IQWiG hat diese Autorengruppe das oben genannte Werturteil getroffen, dass ein relatives Risiko von 0,50 als „Durchbruch“ postuliert werden kann. Die Begründung der zitierten Autoren für dieses Werturteil wird aber nicht mitgeliefert, was für die Nachvollziehbarkeit erforderlich gewesen wäre. Es ist aber weit bekannt, dass solche auf den ersten Blick statistischen Setzungen (wie z.B. auch das 0,05% Intervall zum Nachweis von Signifikanz) unvermeidlich mit Werturteilen verbunden sind [1, 6]. Diese Werturteile können bei Konsens und aus pragmatischen Gründen angemessen sein. Ob dieses Werturteil von Djulgovic et al. aber in dem hier behandelten Kontext (bzw. in der quantitativen Operationalisierung von gering, beträchtlich und erheblich) angemessen ist, müsste explizit durch das IQWiG begründet werden.

Dieses Beispiel könnte ein evtl. beim IQWiG vorliegendes Missverständnis bezüglich der Charakteristika von Werturteilen deutlich machen. Es reicht zwar häufig aus, eine Studie zu zitieren, welche empirische Ergebnisse präsentiert, um damit eine eigene empirische Behauptung bzw. Vorannahme zu stützen. Wenn man aber ein eigenes Werturteil begründen/stützen möchte, reicht es nicht aus, das Werturteil einer anderen Person zu zitieren. Das Werturteil von Djulgovic et al. (bzw. die dahinter liegenden Gründe) müssten genannt (und dann natürlich auch zitiert) werden UND es muss angegeben werden, warum man dieses Werturteil teilt. All dies fehlt in der IQWiG Erläuterung für den einen Fall, wo eine Referenz ausgewiesen wurde. An allen anderen Stellen wurden keine Referenzen oder eigene Begründungen genannt.

Fazit

Ich betone nochmals, dass es gute ethische, pragmatische oder rechtliche Gründe geben kann, warum sich das IQWiG für die jeweiligen Werturteile entschieden hat. Und es kann gleichfalls gute Gründe geben, die beantworten, warum das IQWiG einen schnellen Start der frühen Nutzenbewertung mit zunächst „Pilottes-tungen“ (als eine solche würde ich den Anhang A persönlich einschätzen) von normativen Operationalisierungen befürwortet. Diese Gründe sollten aber benannt werden, weil nur dann ein Verständnis bei den Betroffenen bzw. eine rationale Diskussion zur Angemessenheit der Werturteile im Sinne von „work in progress“ möglich ist. Der Anhang A wäre damit vielleicht um 1-2 Seiten länger geworden und man hätte darüber kontrovers („mit Blick auf die Uhr“) diskutieren können. Allein die Tatsache, dass das IQWiG sein Bewusstsein für die Notwendigkeit einer Begründung von Werturteilen deutlich gemacht hätte, wäre schon eine vertrauensbildende Maßnahme gewesen. Unter der Berücksichtigung des Zeitdrucks unter dem das IQWiG diese vom BMG aufgegebenen Werturteils-„Nuß“ zu knacken hatte, wäre ein solcher Begründungsversuch und Ausweis des Bewusstseins für eigene Werturteile vielleicht (aus der Perspektive der „angewandten“ Ethik) schon ausreichend gewesen. Jede Verzögerung der von vielen Seiten auch aus ethischer Perspektive begrüßten frühen Nutzenbewertung kann nämlich zu einem (gesundheitlichen und finanziellen) Schadenspotential führen. Diese ebenfalls ethisch relevante Tatsache zusammen mit pragmatischen Überlegungen würde eine starke ethische Begründung für das Vorgehen des IQWiG bieten. Aber sie fehlt in dieser oder anderer Form in allen Veröffentlichungen von BMG, GBA und IQWiG zum Thema der qualitativen und quantitativen Operationalisierung des Ausmaßes von (Zusatz-) Nutzen.

Weiterhin sollte es zukünftig vermieden werden, neue Methodenbausteine des IQWiG mit weitreichendem Diskussionsbedarf in spezifischen Dossiers und Abschlussberichten zu „verstecken“. Es wäre zu hoffen, dass es eine vom IQWiG, GBA und BMG initiierte öffentliche Diskussion geben wird, welche über die Anhörung zum spezifischen Tecagrelor-Dossier hinausgeht. Zu spät ist es dafür ganz sicher nicht.

Zitierte Literatur

1. Strech, D., *Werturteile in der Evidenzanalyse. Meist intransparent, oft konfliktbehaftet, nie vermeidbar*. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2010. **104**(3): p. 168-76.
2. NICE, *Social value judgements. Principles for the development of NICE guidance. Second edition*, 2008, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): London.
3. NICE, *Appraising life-extending, end of life treatments. A supplementary advice to the Appraisal Committees*, 2008, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): London.
4. Marckmann, G. and D. Strech, *Konzeptionelle Grundlagen einer Public Health Ethik*, in *Public Health Ethik*, D. Strech and G. Marckmann, Editors. 2010, LIT Verlag: Münster. p. 43-65.
5. Buyx, A.M., D.R. Friedrich, and B. Schone-Seifert, *Ethics and effectiveness: rationing healthcare by thresholds of minimum effectiveness*. BMJ, 2011. **342**: p. d54.
6. Upshur, R.E., *The ethics of alpha: reflections on statistics, evidence and values in medicine*. Theor Med Bioeth, 2001. **22**(6): p. 565-76.

6.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2011
Stellungnahme zu	Ticagrelor (Brilique)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Abschnitt 1.1 Verlauf des Projektes</p> <p>Im Rahmen der Ticagrelor-Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin und einen Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzel-</p>	Siehe Bewertung der Stellungnahme von Firma Roche

	<p>meinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p> <p>Das IQWiG hat im Verlauf des Projektes einen semiquantitativen Vorschlag zur Klassifizierung des Zusatznutzens entwickelt und vorgestellt. Der Vorschlag basiert auf der Annahme einer Hypothesenverschiebung und greift die entsprechenden Ausführungen der AM-NutzenV zum Zusatznutzen auf. In einer Matrix wird ein numerisches Regelwerk zur Klassifizierung angewendet, das Effektschätzer und obere Konfidenzintervalle (Präzision) als quantitative Kriterien zu den qualitativ stratifizierten Endpunkten festsetzt, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des betrachteten Zusatznutzens über die Beurteilung der konfirmatorischen Qualität in Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt zusätzlich operationalisiert wird. Dieses Vorgehen basiert auf einer einzigen in der Literatur zu findenden Veröffentlichung und dort diskutierten Festsetzung, die allerdings Werturteile beinhaltet und jeglichen biometrischen Standards entbehrt.</p> <p>Die Erarbeitung eines Vorschlags für eine solch komplizierte Materie wie die Zusammenführung des Zusatznutzens erscheint auf den ersten Blick begrüßenswert. Allerdings ist dies laut interner Verfahrensordnung des G-BA dem Entscheidungsträger vorbehalten. Das vom IQWiG favorisierte Vorgehen enthält eine Reihe von Setzungen und impliziten sowie expliziten</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>
--	---	--

Werturteilen, die nicht bei einem wissenschaftlichen Institut anzusiedeln sind, sondern durch einen hierfür legitimierten Entscheidungsträger getroffen werden müssen. Darüber hinaus bedient sich das IQWiG Setzungen und Werturteilen, die nicht den (internationalen) Standards der evidenzbasierten Medizin zu entnehmen sind, sondern aus einer Veröffentlichung hergeleitete Eigenkonstrukte darstellen. Ferner ist es kaum zielführend einen solchen methodischen Vorschlag im Rahmen eines laufenden Bewertungsverfahrens (die Beschlussfassung zum Zusatznutzen durch den G-BA liegt noch aus) vorzustellen und hierfür keinen breiten Dialog mit der Fachöffentlichkeit zu suchen. Im Abschnitt "Verlauf des Projektes" wird nicht auf den Methodenvorschlag eingegangen. Das IQWiG hatte genügend Gelegenheiten seit Bekanntwerden des Kabinettentwurfs zum AMNOG hierzu Vorschläge im Rahmen der erst kürzlich finalisierten, einem Stellungnahmeverfahren ausgesetzten aktualisierten Allgemeinen Methoden des Instituts Version 4.0 oder seiner Veranstaltung „IQWiG im Dialog“ zu unterbreiten.

Der IQWiG-Vorschlag läuft dem Gedanken des AMNOG, eine frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln zu etablieren, zuwider, da es bei einer zu diesem Zeitpunkt in den meisten Fällen hauptsächlich auf wenige Zulassungsstudien fußende Bewertung und hiermit etwas unsicherere Aussage im Vergleich zur für im Markt länger vertriebene Medikamente breite-

	<p>ren Evidenz als Kriterium für die Klassifizierung in entsprechende Zusatznutzenkategorien die Präzision des (gepoolten) Effektschätzers – ausgedrückt in Konfidenzintervallen – einführt. Bei der kurz nach Zulassung vorherrschenden Studienlage kann dies ein unüberwindbares Hindernis sein, da trotz statistisch signifikanter Unterschiede der betrachteten Effektschätzer die Präzision oft nicht ausreichen wird, die vom IQWiG genannten Schwellen des oberen Konfidenzintervalls zu unterschreiten. Dies erscheint zumindest einen direkten Widerspruch zum Gedanken der frühen Nutzenbewertung zu bergen.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 2. Nutzenbewertung</p> <p>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</p> <p>Vor dem Hintergrund der Notwendigkeit, einheitliche Bewertungsverfahren durchzuführen, ist es ein nachvollziehbares Anliegen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu operationalisieren. Die Operationalisierung des Zusatznutzens stellt ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung dar. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen einer laufenden Nutzenbewertung einen eigenen Vorschlag dazu präsentiert, zeigt, dass diesbezüglich noch ein großer Regelungsbedarf besteht.</p> <p>Die Operationalisierung des Zusatznutzens kann nach Auffassung des vfa</p>	Siehe zweiter Einwand

	<p>nicht vom IQWiG getroffen werden, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt, sondern die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar wird. Aus diesem Grund sollte der Verordnungsgeber diese Konkretisierung vornehmen.</p> <p>Für künftige Verfahren ist somit zu fordern, dass der G-BA eindeutige, transparente und nachvollziehbare Kriterien definiert, nach denen die Klassifikation des Zusatznutzens vorgenommen werden kann. Diese sind auch nach der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung zu differenzieren, um eine Benachteiligung chronischer, belastender aber im Regelfall nicht tödlicher Erkrankungen gegenüber akuten, tödlich verlaufenden Erkrankungen zu verhindern. Die Methodik zur Abwägung erheblicher, beträchtlicher und geringer Zusatznutzen in den einzelnen Kategorien zur Ermittlung eines Gesamt-Zusatznutzens ist ebenfalls vom G-BA zu regeln und kann nicht der Entscheidung in Einzeldossierbewertungen überlassen bleiben.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – methodische Aspekte zum Umgang mit der Entität Heilung</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die in der AM-NutzenV genannte eigenständige Entität der Krankheitsheilung nicht explizit und ordnet diese den Endpunkten Mortalität und Morbidität zu. Dies kann in Zusammenhang mit dem Vorgehen des IQWiG bei nach seiner Auffassung Einsatz nicht validierter</p>	Siehe zweiter Einwand

	<p>Surrogatparameter – in der klinischen Forschung allerdings als Erfolgsparameter für die Heilung im Rahmen von Responderanalysen eingesetzt – zu gravierenden Folgen führen. Würde man diesem Vorgehen folgen, hieße dies für einige Infektionskrankheiten beispielsweise, dass deren Heilung nicht mehr abgebildet werden kann. So wäre im Fall einer HCV oder HIV Infektion, die bei adäquaten Therapien teilweise ausheilen bzw. nicht fortschreiten – gemessen jeweils an der Viruslast bzw. an CD-4 Helferzellen – und mit einer Überlebensdauer der betroffenen Patienten, die über die Studiendauer hinausreicht, kein Zusatznutzen herzuleiten, obwohl die Patienten gemessen an den entsprechenden Endpunkten ausheilen bzw. nicht in ihrer progredienten Erkrankung fortschreiten. Somit birgt die vom IQWiG vorgeschlagene Operationalisierung der Entität Heilung gravierende methodische Gefahr, vorhandenen patientenrelevanten Nutzen nicht mehr abbilden zu können. Die Entität Heilung sollte auch aus methodischen Gründen in der Herleitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen beibehalten werden.</p>	
vfa	<p>Dass die Kriterien der „Heilung“ bzw. der „spürbaren Linderung der Erkrankung“ vom IQWiG nicht als eigenständige Kriterien („nicht explizit“) behandelt wurden, begegnet darüber hinaus auch rechtlichen Bedenken. Die eigenständige Bedeutung dieser Kriterien ergibt sich bereits aus dem Wortlaut des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, nach dem ein „erheblicher“ bzw. ein „be-</p>	Siehe zweiter Einwand

	<p>trächtlicher“ Zusatznutzen insbesondere dann vorliegt, wenn die vorgeannten Kriterien erreicht werden. Das IQWiG ist nicht ermächtigt, durch Gesetz oder Rechtsverordnung vorgegebene Kriterien zu verengen oder zu ignorieren [1].</p>	
vfa	<p>Abschnitt 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen – Methodische Aspekte</p> <p>Das IQWiG ist bemüht gewesen, die gesetzlichen Vorgaben zu operationalisieren um dem GBA und den pU klare Kriterien an die Hand zu geben. Das Grundkonzept (je nach Hierarchisierung der Zielgröße unterschiedliche quantitative Kriterien) erscheint zunächst auch sinnvoll. Allerdings ist zu befürchten, dass das Konzept der Konfidenzintervalle (KI) – einer Konfidenzintervall-Ausschlussregel - nicht von allen wirklich verstanden und in Diskussionen die KI-Grenzen mit Punktschätzern vermischt bzw. verwechselt werden. Es ist auch anzumerken, dass mit einem Schwellenwert, der über eine Konfidenzintervall-Grenze abgeleitet wird und zur Entscheidung genutzt wird, der eigentliche Effektschätzer (Punktschätzer) ja gerade Fallzahlabhängig gemacht wird. Dies führt dazu, dass in Zukunft also unterschiedliche erwartete Effekte zu identischen Klassifikationen des Zusatznutzens führen, was ja nicht im Sinne der Patientenrelevanz sein kann. Somit würden gerade Effekte, die nur mit sehr großer Fallzahl zu erreichen sind</p>	Siehe zweiter Einwand

im Erwartungswert kleiner ausfallen, als andere, die mit kleinerer Fallzahl erreichbar waren. Dies ist ebenfalls ein Argument für die Verankerung der Zusatznutzenkategorien am Punktschätzer und nicht am KI. Letzteres sollte doch vielmehr die Bewertungsaufgabe des GBA angesichts der Gesamtevidenzlage sein.

Außerdem ist die Begründung dieser KI-Schranken, hergeleitet über eine Überlegung zur Power bzw. Fallzahl nur in einer der insgesamt 11 mit Werten belegten Fälle (Felder in der Tabelle 32) mit einer inhaltlichen Angabe zu einer relevanten Veränderung im Punktschätzer begründet worden. In allen anderen Fällen wurde vermutlich die Berechnung einfach invers vorgenommen (von einem „gewünschten KI-Grenze wurde der auf der Berechnungsformel beruhende Punktschätzer gefunden, der sich bei dem gewählten Vorgehen ergibt). Dies ist erstens nicht transparent dargestellt und zeigt zweitens, dass tatsächlich die Rolle des Punktschätzers hier völlig unterbewertet ist (z.B. Punktschätzer für das relative Risiko schwerwiegender Symptome für einen erheblichen Zusatznutzen $RR = 0.17!$).

Ebenfalls trägt nicht zu einer glaubhaften Evidenzbasierung der einzigen

auf einer Quelle beruhenden Angabe für eine Punktschätzer bei ($RR1 = 0.50$ für erheblichen Zusatznutzen in der Mortalität), dass diese Arbeit (Djulbegovic et al 2008) [2] eine sehr spezifische Selektion von Onkologie-Studien der Jahre 1955 – 2006 umfasst und die Aussage des Schwellenwertes $RR1 = 0.50$ als erhebliche Verbesserung („breakthrough“ Effekt) in dieser Arbeit nicht getroffen wird. Im Gegenteil liegt der Punktschätzer aus dieser – sicherlich eben auch nicht ausreichend verallgemeinerbaren - Arbeit für alle „breakthrough“-Therapien bei $HR = 0.74$ (95% KI 0.72 – 0.77) [Djulbegovic, persönliche Mitteilung für diese post-hoc Analyse]. Diese Angabe würde nach dem IQWiG-Methodenvorschlag zu einer KI-Schranke von $KIS = 0.92$ (statt des bisherigen $KIS = 0.85$) führen, was den Spielraum der noch erforderlichen Diskussion für diesen Einzelfall beschreiben soll. Unklar ist uns weiterhin, wie der Schweregrad der Erkrankung (§ 5 Abs. 7 der AM-NutzenV) berücksichtigt wird.

“Unter Verwendung einer hypothetischen Fallzahlschätzung wird ausgehend von diesem gewünschten Effekt ein Schwellenwert berechnet“ (S.87). „Vom Regelfall des Vorliegens von 2 (z. B. pivotalen) Studien ausgehend, kann eine Verdoppelung der Fallzahl angenommen werden. Die Hypothesengrenze für die verschobenen Hypothesen wird dann gerade so gewählt, dass die Power aus 2 Einzelstudien zu den üblichen Hypothesen

der Power der gemeinsamen (gepoolten) Analyse zu den verschobenen Hypothesen entspricht“ (S.89). Hierbei handelt es sich um eine hypothetische Fallzahlschätzung, die nichts mit den empirischen Studiendaten und der Evidenzlage zu tun hat; die Ableitung der zugrundeliegenden Fallzahlschätzungen ist nicht klar nachvollziehbar. Es werden daher weitere Detailinformationen seitens des IQWiG benötigt, um die Implikationen auf die (teilweise unrealistischen) Schwellenwerte abschätzen zu können. Des Weiteren wird hier für eine konkrete Bewertung ein Vorschlag mit dem Anspruch der Allgemeingültigkeit ausgearbeitet, der genau für die vorliegende Bewertung allerdings nicht greift, da bei Ticagrelor die Bewertung auf jeweils nur einer Studie fußt und nicht die hypothetischen 2 in den jeweiligen Subindikationen vorliegen.

Die Klassifikation der Größe des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich über die konservativen Grenzen der Konfidenzintervalle der relativen Risiken, die Punktschätzer spielen keine Rolle. Gerade zur Schätzung des Zusatznutzens ist aber der Punktschätzer geeignet, dessen Unsicherheit in beide Richtungen anhand des Konfidenzintervalls bewertet wird.

Für bestimmte Endpunkte (z.B. Mortalität) ist die Zahl der Events bei der Zulassung oft zu niedrig (ggfs. liegt nur eine spezifische Studie vor), um die vorgeschlagenen Schwellenwerte zu erreichen. Gerade bei einem gravierenden Effekt wie einer Halbierung der Mortalität würden die entsprechenden Zulassungsstudien mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund nachgewiesener Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen; eine weitere Studie in der gleichen Indikation wäre ethisch nicht vertretbar. Zudem erhöht sich durch die zumindest mittelfristige Notwendigkeit von indirekten Vergleichen die Varianz, so dass die Wahrscheinlichkeit, die Kriterien bzgl. der Konfidenzintervalle zu erfüllen, sich noch weiter reduziert.

Für nicht wenige Indikationsgebiete sind Studien in der benötigten Größenordnung nur sehr schwer innerhalb einer realistischen Zeitspanne durchführbar. Zudem können Studien mit einer signifikanten Reduktion schwerwiegender Endpunkten aus ethischen Gründen oft nicht wiederholt werden. Die Klassifikation des Zusatznutzens bei nicht optimaler Datenmenge wird zu einer schlechteren Bewertung führen. Ferner wird die gesamte Ableitung nur für RR als Effektmaß gemacht. Schon für die im Dossier und Bewertungsbericht des IQWiG angewandten HR kann die auf der Hypothesenverschiebung basierende Formel und damit die entsprechend hergeleiteten KI-Schwellen nicht mehr gelten. Für die im Rahmen von Meta-

Analysen viel gebräuchlicheren und von der COCHRANE Collaboration und anderen Fachgesellschaften generell empfohlenen OR als Effektmasse – hier widerspricht sich das IQWiG selbst, wenn es für mehr als eine Studie dem RR die höhere Priorität einräumt – fehlen die Angaben und Ableitungen ebenfalls.

Einige der vom IQWiG vorgeschlagenen Abstufungen erscheinen somit eher unbegründet. Zu den einzelnen Endpunkten:

Mortalität:

„Ein relatives Risiko von 0,50 wurde von Djulbegovic et al. 2008 als Anforderung für einen „Durchbruch“ postuliert“ (S.87) (Djulbegovic et al.).

Eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer wird nach den vorliegenden IQWiG-Kriterien erst dann als „beträchtlicher“ Zusatznutzen angesehen, falls das KI den Schwellenwert von 0.95 unterschreitet (dies entspricht im Mittel einer lt. IQWiG „gewünschten“ Mortalitätsreduktion von 17 Prozent).

Die Verlängerung der Überlebensdauer wird erst dann als „erheblich“ angesehen, falls das KI den Schwellenwert von 0.85 unterschreitet (dies entspricht im Mittel (RR) einer Halbierung der Mortalität, Begründung Djulbegovic et al.).

Unabhängig von der Patientenzahl kann also ein signifikanter Punktschätzer von 15% Mortalitätsreduktion nach den vorliegenden IQWiG-Kriterien niemals ausreichen, um einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie postulieren zu können.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum eine Untersuchung aus dem Bereich der Onkologie gewählt wurde, und mit welcher Rationale diese auf den kardio-vaskulären Bereich übertragen wird. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Overall-Survival-Niveau in allen Indikationen das gleiche ist, und damit neue Therapieformen ähnlichen „room-for-improvement“ hätten.

Die Untersuchung von Djulbegovic et al. 2008 mischt sehr viele Indikationen aus der Onkologie, die im Prinzip selbst innerhalb der Onkologie unter-

schiedlich behandelt werden müssen.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum erheblicher Zusatznutzen nur mit „spectacular advances“ gleich gesetzt werden soll, und so auf 2% der Fälle beschränkt wird (Djulbegovic et al. 2008, S. 638).

Für die meisten Indikationsgebiete werden aber schon geringere Mortalitätseffekte als großer Fortschritt angesehen.

Schwerwiegende Symptome:

Generell ist nachvollziehbar, dass bei schwerwiegenden Symptomen höhere Schwellenwerte gewählt werden als bei der Mortalität. Die Grenzen (insbesondere für „erheblich“) scheinen aber willkürlich gewählt zu sein; es findet sich kein Literaturhinweis oder eine entsprechende Ableitung.

Eine Reduktion (z.B. der Schlaganfallrate) wird lt. IQWiG erst dann als „erheblich“ angesehen, falls die Obergrenze des 95% KI den Schwellenwert von 0.75 ausschließt. Ein signifikanter Punktschätzer von 25%

Schlaganfallreduktion kann also nicht ausreichen, um einen erheblichen Zusatznutzen postulieren zu können. Lt. IQWiG-Begründung sollte das dafür „gewünschte“ relative Risiko lediglich 0.17 betragen.

Zusätzlich muss „das Risiko ... in mindestens einer der Gruppen 5% oder höher sein“. Eventuell reicht also selbst ein stärkerer Effekt nicht aus. Die Inzidenz steigt jedoch mit der Krankheits- bzw. Beobachtungsdauer; klinische Studien haben aber Modelcharakter und sind daher zeitlich begrenzt.

Lebensqualität:

Es ist nachvollziehbar, dass bzgl. Lebensqualität höhere Schwellenwerte gewählt werden als bei Mortalität. Die Grenzen scheinen aber willkürlich gewählt, Literaturhinweise oder Ableitungen fehlen.

„Voraussetzung zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Endpunkte zur Lebensqualität ist, dass sowohl die eingesetzten Instrumente als auch die Responsekriterien validiert sind. Liegen solche Ergebnisse

dichotom im Sinne von Respondern/Non-Respondern vor, gelten dieselben im vorherigen Absatz genannten Kriterien (relatives Risiko für Non-Response) wie für schwerwiegende Symptome.“ (S.88)

Hier wird die Anforderung also nochmals erhöht. Statt (indikations-) spezifischer Fragen muss ggfs. auf unspezifischere (aber validierte) QoL-Methoden zurückgegriffen werden. Lebensqualität wird zudem aber in der Regel nicht als binäre Variable gemessen. In diesem Zusammenhang fehlt uns der Hinweis, dass es möglich ist auch quantitative Größen zur Beurteilung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass wie in der biometrischen Literatur hinlänglich bekannt, von einer Ineffizienz bei post-hoc Dichotomisierungen von stetigen Merkmalen ausgegangen wird. Dies scheint bei den Überlegungen zum Endpunkt Lebensqualität vom IQWiG außer Acht gelassen zu worden sein.

Nicht schwerwiegende Ereignisse:

Laut Vorschlag des IQWiG kann selbst eine Reduktion (z.B. der Kopfschmerzinzidenz) von 100% auf 0% nicht als „erheblicher“ Zusatznutzen klassifiziert werden.

Eine Reduktion wird lt. IQWiG erst dann als „beträchtlich“ angesehen, falls die Obergrenze des 95% KI den Schwellenwert von 0.8 ausschließt. Lt. IQWiG sollte das „gewünschte“ relative Risiko lediglich 0.33 betragen.

In der biometrischen Betrachtung des IQWiG Vorschlages gilt es abschließend festzuhalten, dass die statistischen Eigenschaften und praktischen Implikationen dieses weitreichenden Klassifikationsansatzes nicht transparent sind. Das IQWiG sollte an einigen Fallbeispielen medizinisch klar anerkannter Verbesserungen (zu Vergleichstherapien) bzw. „Meilenstein-Präparate“ die Sinnhaftigkeit bzw. Sensitivität der vorgeschlagenen Kriterien belegen; ggfs. wären auch Simulationsstudien hilfreich.

	<p>Die vom IQWiG angewandte Methodik der Definition von Schwellenwerten ist schon bei der Diskussion bezüglich klinischer Relevanzgrenzen kritisiert worden. Bei der frühen Nutzenbewertung liegen in der Regel weniger Studien vor als bei der Nutzenbewertung nach §35b. Dadurch wird in vielen Fällen die entsprechende Power nicht ausreichen.</p> <p>Die vorgeschlagene Methodik der Entscheidungsfindung basierend auf Konfidenzintervallen und Schwellenwerten - analog dem Testen mit verschobenen Nullhypothesen - setzt aber eine auf die Fragestellung ausgerichtete Studienplanung voraus. Dies trifft bei der frühen Nutzenbewertung nicht zu. Die Daten werden aufgrund der IQWiG- und GBA-Vorgaben reanalysiert. Diese Vorgaben erfordern häufig die Analysen von Untergruppen, die dann aufgrund kleinerer Stichprobenumfänge größere KIs liefern. Der Ansatz der starren Eingruppierung entsprechend konfirmatorischer Methodik ist daher in diesem Kontext nicht adäquat.</p> <p>Wir schlagen deshalb vor, eine deskriptive Einstufung anhand der Punktschätzer vorzunehmen und die entsprechende statistische Ungenauigkeit anhand der Konfidenzintervalle darzustellen.</p>	
--	---	--

Medizinisch wird die Effektgröße für die gleichen Parameter in verschiedene Indikationen unterschiedlich bewertet; auch die Schwere der Erkrankung und alternative Therapiemöglichkeiten spielen dabei eine Rolle; dies wird augenblicklich nicht berücksichtigt.

Wir halten es für nicht angebracht, aufgrund einer einzigen Publikation (Djulbegovic et al.) weitreichende Kriterien für die Beurteilung der Grösse des Zusatznutzen abzuleiten. Diese Beurteilung enthält ein Werturteil; Werturteile lassen sich in der Regel nicht wissenschaftlich ableiten. Wir empfehlen stattdessen, vor der Festlegung solcher Schwellenwert einen breiten Konsens mit den entsprechenden Fachleuten der jeweiligen Indikationsgebiete herzustellen.

Vor dem Hintergrund der Notwendigkeit, einheitliche Bewertungsverfahren durchzuführen, ist es ein nachvollziehbares Anliegen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu operationalisieren. Die gewählte Vorgehensweise des IQWiG, die dafür vorgeschlagene Methodik nicht in den allgemeinen Methoden, sondern im Anhang einer Dossierbewertung eines Einzelwirkstoffes

unterzubringen, ist jedoch nicht sachgerecht. Aus unserer Sicht ist es Aufgabe des G-BA, die Rechtsverordnung in diesem Punkt weiter zu präzisieren und allgemeingültige Regeln für die Bewertung aufzustellen. Die Aufstellung von allgemeingültigen Regeln bedeutet nicht, dass einmalig definierte Grenzen für alle Arzneimittel Geltung haben müssen, sondern dass das Verfahren zu ihrer Festlegung transparent und nachvollziehbar dargelegt wird und Gelegenheit zur fachlichen Diskussion besteht. Andernfalls besteht das Risiko, dass Kriterien willkürlich im Einzelfall festgelegt werden.

Für künftige Verfahren ist zu fordern, dass der G-BA eindeutige, transparente und nachvollziehbare Kriterien definiert, nach denen die Klassifikation des Zusatznutzens vorgenommen werden kann. Diese sind auch nach der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung zu differenzieren, um eine Benachteiligung chronischer, belastender aber im

Regelfall nicht tödlicher Erkrankungen gegenüber akuten, tödlich verlaufenden Erkrankungen zu verhindern. Die Methodik zur Abwägung erheblicher, beträchtlicher und geringer Zusatznutzen in den einzelnen Kategorien zur Ermittlung eines Gesamt-Zusatznutzens ist ebenfalls vom G-BA zu regeln und kann nicht der Entscheidung in Einzeldossierbewertungen überlassen

	bleiben.	
vfa	<p>Abschnitt 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anders als das das Dossier einreichende Unternehmen ist das IQWiG bei seiner Bewertung der Logik des G-BA gefolgt und hat die primäre Zielpopulation in unterschiedliche Subpopulationen mit entsprechend unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt. Hierbei folgt das IQWiG strikt dem Label (aus den Zulassungsdokumenten und den Fachinformationen) und ignoriert somit Empfehlungen einschlägiger nationaler und internationaler Leitlinien. Ferner bewegt sich diese Aufteilung fern ab von der realen Versorgung und suggeriert somit artifizielle Versorgungskonstellationen. So wird beispielsweise bei Patienten nach einem STEMI, die mit einer CABG behandelt werden, ASS Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt. Dies spiegelt aber nicht das reelle Versorgungsgeschehen wider und es verwundert, dass im Rahmen der eingeholten medizinischen Expertise durch eine Klinikerin nicht darauf hingewiesen wurde. Dies verdeutlicht darüber hinaus, dass wie weiter oben ausgeführt, belastbarere Aussagen über Delphi-Panel hergeleitet werden sollten, an welchen auch Kardiochirurgen beteiligt werden sollten und nicht nur ein einzelner Experte aus der internistischen Kardiologie.</p>	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firma AstraZeneca und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter 2.1 der zusammenfassenden Dokumentation

	<p>Der G-BA sollte bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die reelle Versorgungssituation berücksichtigen. Ferner sollen hierfür auch Empfehlungen von Leitlinien als Quelle genutzt werden. Eine unreflektierte Orientierung an die Zulassung geht an der realen Versorgung vorbei und führt somit zwangsläufig zu artifiziellen Vergleichen der untersuchten Arzneimittel mit inadäquaten bzw. obsoleten therapeutischen Optionen.</p>	
vfa	<p>Abschnitt: 3 Kosten der Therapie 3.1 Berechnungen des Instituts</p> <p>Das Herausrechnen der Krankenhausverweildauern aus den Jahrestherapiekosten macht in der Form Sinn in Bezug auf eine genaue Berechnung, wenngleich dies keinen Effekt hinsichtlich des prozentualen Unterschiedes zwischen den Therapiealternativen hat. Inkonsequent ist allerdings, nicht zu berücksichtigen, dass es unter den Therapien zu unterschiedlich häufigen Leistungsanspruchnahme kommt, wie durch die der Nutzenbewertung zugrunde liegende klinische Studie bestätigt wird. Wenn das IQWiG z.B. die Endpunkte Myokardinfarkt (unter Berücksichtigung der ausgeführten Einschränkungen) oder Schlaganfall einschließt, und schreibt „im Weiteren wurde für die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr berücksichtigt, dass die Akutversorgung des AKS im Krankenhaus erfolgt“ (S.73), dann müssten konsequenterweise auch Unterschiede in den vermiedenen Kosten der Therapien berücksichtigt werden. Die Argumentation</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firma AstraZeneca</p>

	<p>des IQWiG hinkt, wenn sie einseitig für die Interventionskosten der Arzneimitteltherapie nicht aber den möglichen Einsparungen durch vermiedene, ansonsten notwendige Inanspruchnahme medizinischer Leistungen angewandt wird. Daher wird gefordert, „die regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen“, die „bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation“ bestehen (AmNutzenV §4 Abs.8) zu berücksichtigen. Diese sind durch den pU im Dossier durch eine gesundheitsökonomische Analyse dargelegt, die nicht weiter berücksichtigt wird.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 3 Kosten der Therapie 3.1 Berechnungen des Instituts</p> <p>Im Sinne einer wirtschaftlichen Ordnungsweise wurden jeweils die günstigsten Preise pro Packung berücksichtigt, sowohl bei Originalpräparaten als auch bei Generika. Es wird folglich der niedrigste generische Preis für die zweckmäßige Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS herangezogen. Dieses Verfahren führt zu Verzerrungen und bietet keinen geeigneten Anhaltspunkt für Preisverhandlungen. Betrachtet man den denkbaren Fall, dass der G-BA keinen Zusatznutzen feststellen würde, und betrachtet man den bei zukünftigen Verfahren denkbaren Fall, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ein Arzneimittel ist, für das ein Festbetrag gilt, so würde der</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firma AstraZeneca</p>

	<p>Preis des zu bewertenden Arzneimittels am Niveau des billigsten Generikaanbieters ausgerichtet und nicht an dem von der GKV akzeptierten Preisniveau – im Extremfall dem Festbetrag. Ein Preis unterhalb eines erstatten Festbetrages für ein gleichwertiges Produkt ist im Sinne der Gleichbehandlung der Arzneimittel kritisch zu sehen. Zudem werden diesem Prinzip folgend durch den Vergleich mit dem billigsten Generikum Forschungs- und Entwicklungskosten der Hersteller nicht berücksichtigt und es kommt zu Wettbewerbsverzerrungen. Es ist daher zu fordern, dass als Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht eine Orientierung am billigsten Anbieters erfolgt, sondern eher an die höchsten erstatteten und damit im Sinne der Arzneimittelrichtlinie als nicht unwirtschaftlich geltenden, was hier durch den Festbetrag gegeben ist.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 3 Kosten der Therapie 3.2.3 Konsequenzen für die Bewertung</p> <p>Die vorliegende Dossierbewertung bemängelt erhebliche Fehler bei der Darstellung der Prävalenz und der Inzidenz der zugrundeliegenden Erkrankung sowie der Subgruppendarstellungen. Die Kritikpunkte des IQWiG und auch der Variabilität der Rechercheergebnisse (siehe Abbildung 3, Modul III, S. 27) verdeutlichen die Schwierigkeit bereits einer belastbaren Bezifferung der Prävalenz und Inzidenzraten eines gesamten Indikationsgebietes. Nicht selten variieren bereits diese Prävalenzangaben bzw. Inzidenzraten – im Falle des vorliegenden Nutzendossiers liegen beispielsweise die Schät-</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firma AstraZeneca</p>

zungen im kleinsten Falle für AKS Fälle bei 336.570 Patienten pro Jahr (IMS Panel) und im höchsten Falle bei 480.372 Patienten pro Jahr (Herzbericht). Die Abweichungen sind erheblich, spiegeln aber die epidemiologische Datenlage in der Erkrankung wider. Je kleiner die zugrunde liegende Population ist (z.B. bei Orphan Drugs oder bei Schweregradifferenzierungen innerhalb einer Indikation) oder je mehr sie vom tatsächlichen Versorgungsgeschehen abhängig ist (z.B. bei Zweitlinienzulassungen), umso größer werden in der Regel die Unsicherheiten bezüglich der Größe der Zielpopulation in der GKV sein. Die pU verfügen grundsätzlich nicht über epidemiologische oder Routineversorgungsdatensätze und können bei der Abschätzung der Prävalenz- und Inzidenzraten nur die bestverfügbare Literatur heranziehen. Allein dies sollte dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits als Approximation der Zielpopulation ausreichen. Im vorliegenden Fall ist das pU sogar noch einen Schritt darüber hinaus gegangen und hat zwei weitere Datenanalysen vor dem Hintergrund der Dossiereinreichung anfertigen lassen.

Dieses Vorgehen kann bereits als sehr ausführlich angesehen werden, insofern verwundert die vorgebrachte Kritik zur nicht ausreichenden Belastbarkeit der Datengrundlage. Sofern dem Gemeinsamen Bundesausschuss die angegebene Form und Struktur der Datenanalyse nicht ausreichend erscheint, müssten dem pU spezifische Auswertungen etwa aus Routineda-

	tensätzen kurzfristig zur Verfügung gestellt werden können.	
--	---	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Keine Anmerkungen	

Literaturverzeichnis

[1] Rechtliche Vorgaben zu Bemessungskriterien des Zusatznutzens nach AMNOG. vfa 2011.

[2] Djulbegovic et al. Treatment Success in Cancer: New Cancer Treatment Successes Identified in Phase 3 Randomized Controlled Trials Conducted by the National Cancer Institute - Sponsored Cooperative Oncology Groups, 1955 to 2006. Arch Intern Med 2008; 168(6): 632-642.

7. Auswertung der mündlichen Anhörung

Das Wortprotokoll ist als Anlage der zusammenfassenden Dokumentation beige-fügt.

Es wurden im Wesentlichen keine Argumente vorgetragen, die nicht bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingebracht und bewertet wurden.

Anmerkungen zu einigen Aspekten:

- AstraZeneca erläutert, dass aus ihrer Sicht der Zusatznutzen von Ticagrelor erheblich sei. Würden, vereinfacht dargestellt, alle Patienten mit AKS statt mit Clopidogrel + ASS mit Ticagrelor + ASS behandelt werden, so könnten theoretisch 3200 Todesfälle pro Jahr in Deutschland verhindert werden.
- Von der Firma AstraZeneca wurde auf den aus ihrer Sicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit STEMI und PCI im Sinne des § 84 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 AMG hingewiesen. Für Clopidogrel liege ein Sonderfall des bestimmungsgemäßen Gebrauchs vor. Es lägen Empfehlungen aus Leitlinien bezogen auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten vor. Der Einsatz von Clopidogrel plus ASS sei als Therapiestandard definiert.

Die Bewertung des G-BA findet sich bei der Auswertung der schriftlichen Stellungnahme der Firma AstraZeneca.

Von der Firma Sanofi-Aventis wurde in diesem Zusammenhang erläutert, dass die Lücke in der Zulassung von Clopidogrel bestehe, weil die Durchführung einer Studie gegen eine ASS-Monotherapie nicht mehr möglich erschien. Die AkdÄ weist darauf hin, dass eine solche Studie durchgeführt werden sollte.

- Bezüglich des im schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgebrachten Argumentes der nicht adäquaten Vorbehandlung mit Clopidogrel wurde in der Anhörung von Seiten der Firma AstraZeneca bezüglich der PLATO-

Studie erläutert, dass ein Teil der Patienten vorbehandelt wurde, dies aber durch das Studiendesign nicht explizit vorgegeben war. 50% der Patienten hätten vor Aufnahme in die Klinik und damit auch vor Aufnahme in die Studie eine Aufsättigungsdosis bekommen. Bei STEMI-Patienten sei die schnelle Gabe besonders wichtig, nach Einlieferung in die Klinik würden die Patienten dann direkt im Katheterlabor behandelt. Die Zeit sei ein entscheidender Faktor und häufig kürzer, als Clopidogrel für die Entfaltung seiner Wirksamkeit benötigen würde.

In der Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahren wird durch den G-BA ausgeführt, dass die Vorbehandlung bei der Indikation STEMI aufgrund der Akutsituation und der kurzen Zeitdauer bis zur Intervention keine so entscheidende Rolle spielt, als dass ein indirekter Vergleich in dieser Indikation nicht durchgeführt werden kann.

- Hinsichtlich der PLATO-Zulassungsstudie wurde in der mündlichen Anhörung von AstraZeneca auf die praxisnahe Durchführung hingewiesen. Von dem Gesamtkollektiv der AKS-Patienten, die in den Studienzentren vorgestellt wurden, wurden nur 0,7% der Patienten ausgeschlossen. Es wurde von AstraZeneca erläutert, dass darunter nicht die Patienten fallen, die nicht mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden können. Die Studie würde sich auf die duale Plättchenhemmung beziehen, nicht auf alle AKS-Patienten.

Aus den im Dossier vorliegenden Unterlagen ergibt sich für den G-BA nicht, dass ausschließlich Patienten rekrutiert wurden, die mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden können und Patienten, die dafür nicht infrage kommen, in den genannten 0,7% der ausgeschlossenen Patienten nicht enthalten sind. Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert wurden.

- Bezüglich der Patientenzahlen wurde von den Anhörungsberechtigten vorgebracht, dass die Ermittlung von validen Zahlen zu Patientengruppen mit hoher Unsicherheit behaftet ist.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Ticagrelor

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin

am 17. November 2011
von 10.10 Uhr bis 12.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astra Zeneca GmbH:**

Herr Dr. Runge
Frau Dr. Pahor

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ):**

Herr Prof. Dr. Röhmel
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Pulg
Herr Dr. Höhne

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau PD Dr. Manning
Herr Otto

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover:**

Herr Professor Dr. Dr. Strech

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Claus
Frau Baier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Reichelt
Herr Dr. Ruof

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Professor Dr. Paar

Herr Dr. Frick

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Thom

Beginn der Anhörung zu TOP 5: 10.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren Stellungnahmeberechtigten und Teilnehmer an der mündlichen Anhörung! Ich begrüße Sie sehr herzlich im Kreis des Unterausschusses Arzneimittel, um diese erste mündliche Anhörung zu einer Frühbewertung durchzuführen.

Ich würde zunächst gerne die Teilnahme feststellen: Für die Firma Astra Zeneca sind Herr Dr. Runge und Frau Dr. Pahor, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Röhmel und Herr Dr. Wille, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Pulg und Herr Dr. Höhne, für Lilly Deutschland Frau Privatdozentin Dr. Manning und Herr Otto, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Dr. Strech – er ist noch nicht da –, für Novartis Herr Claus und Frau Baier, für Roche Herr Dr. Reichelt und Herr Dr. Ruof, für Sanofi Herr Professor Dr. Paar und Herr Dr. Frick und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Throm anwesend. Damit sind wir mit einer Ausnahme komplett.

Wir haben es hier mit dem ersten Fall einer mündlichen Anhörung und auch mit dem ersten diesbezüglichen Verfahren zu tun. Insofern ist das natürlich etwas Außergewöhnliches. Ich lege aber sehr darauf Wert, dass wir es hier mit einem Einzelfall zu tun haben. Es handelt sich hier nicht um einen Pilotfall, bei dem man sich ganz besonders grundsätzlich positionieren muss, sondern wir entscheiden über die Frühbewertung von Ticagrelor – nichts anderes. Deswegen bitte ich auch, Ihre Stellungnahmen auf diesen Fall zu konzentrieren.

Ich habe schon in der Einladung darauf hingewiesen, dass die Frage der Kategorisierung, also Anlage A in der Empfehlung des IQWiG, insofern nicht Gegenstand dieser Anhörung sein kann, als dass eine solche Kategorisierung ja nie auf einen Einzelfall begrenzt werden kann, sondern, wenn man sie zur Basis von Entscheidungen nimmt, allgemeingültigen Charakter bekommen würde und damit für alle weiteren Fälle vergleichbar anwendbar sein müsste. Deswegen hat das IQWiG das ausdrücklich auch nur als Vorschlag eingebracht, weil es von sich aus die Notwendigkeit gesehen hat, schon für diesen ersten Fall eine solche Kategorisierung vorzunehmen, um selber zu einer Entscheidung zu kommen; aber es kann damit nicht – und das wollte es auch nicht – die Anwendung auf weitere Fälle präjudizieren.

Wir werden diese Kategorisierung mit Experten im Rahmen einer Veranstaltung, die wir gemeinsam mit dem IQWiG durchführen, in Bälde durchaus diskutieren. Das sollte aber nicht heute in dieser Anhörung geschehen, natürlich mit der Ausnahme, dass die betroffene Firma, also Sie, Herr Dr. Runge, sich damit auseinandersetzen müssen, aber immer nur bezogen darauf, wie sich diese Kategorisierung auf die Bewertung Ihres Produktes auswirkt: Stehen Sie dahinter? Haben Sie Bedenken? Wenn ja, welche? – Ihnen ist es natürlich freigestellt, dazu etwas zu sagen. Sie haben natürlich das Recht, sich dazu zu äußern, wie sich das auf Ihren Fall auswirkt, da wir ja die Bewertung Ihres Produktes vollziehen müssen. Aber auch nur das sollte Gegenstand der Erörterung sein.

Ich glaube, es ist auch im Interesse Ihres Produktes, dass wir die Anhörung in dieser Form sehr auf diesen ersten Fall begrenzen, und die Anhörung nicht deswegen, weil sie die erste ihrer Art ist, dazu benutzen, grundsätzliche Dinge anzusprechen.

Ich bitte Sie auch, sich auf Ihre schriftlichen Stellungnahmen zu stützen, also nicht all das zu wiederholen, was Sie schon schriftlich vorgetragen haben – auch das im Interesse einer sachgerechten Bewertung. Sie sollten sich also auf das konzentrieren, was Sie hier ergänzend in diese mündliche Anhörung einbringen wollen. Das und die Diskussion brauchen wir, um selber zu einer sachgerechten Bewertung zu kommen, die dann mit Termin 15. Dezember vorzunehmen ist. Das zur Einleitung.

Wenn Sie den Ablauf, den wir Ihnen ja auch mitgeteilt haben, als solchen akzeptieren, würde ich vorschlagen, gleich zu starten und uns auf diesen Fall zu konzentrieren, statt eine Grundsatzdiskussion zu führen. Ich glaube, die Punkte sind so aufgegliedert, dass alle Argumente an der entsprechenden Stelle auch eingebracht werden können. Falls noch irgendetwas übrig bleibt, werden wir am Schluss noch einmal nachfragen, ob Dinge vergessen worden sind. Dann besteht auch noch Gelegenheit, etwas zu sagen. Ich würde jetzt gerne mit Punkt 1 einsteigen:

Aspekte zur Methodik der Bewertung von Ticagrelor

Ich gebe immer zunächst Ihnen, Herr Runge, und Ihrer Begleiterin die Möglichkeit, Stellung zu nehmen, und werde dann ergänzend um Stellungnahmen bitten, wobei Sie, meine Damen und Herren, Wiederholungen vermeiden sollten. Wenn Sie sich einer Meinung anschließen, genügt es, wenn Sie das artikulieren; aber bitte dann nicht dasselbe noch einmal sagen.

Dann starte ich und würde Sie, Herr Runge, der Sie ja in diesem Fall der Sprecher von Astra Zeneca sind, bitten, zu Aspekten zur Methodik der Bewertung von Ticagrelor, wenn Sie dazu Veranlassung sehen – ich nehme an, dass Sie das tun –, Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Zunächst einmal herzlichen Dank, Herr Dr. Hess, für die freundliche Einladung, die einführenden Worte und auch die Klarstellung hinsichtlich der Diskussion um Einstufung und Zusatznutzen.

Sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte heute nicht die Stellungnahme replizieren, sondern einige Punkte noch einmal exemplarisch herausheben, die ich im Kontext einer Zusatznutzenbewertung des Produktes Ticagrelor für besonders wichtig erachte.

Wir begrüßen es, dass die Expertendiskussion von der vom IQWiG vorgeschlagenen Einstufung in Kategorien abgekoppelt wird. Wir haben uns natürlich die Frage gestellt, auf welcher Basis man, wenn nicht auf dieser, dann ein Produkt, das neu auf dem deutschen Markt eingeführt wird, einer Einstufung hinsichtlich des Innovationsgrades zuführen kann. Vieles spricht dafür, an dieser Stelle noch einmal einen Blick in die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zu werfen. Diesen Teil, der ungefähr fünf bis zehn Minuten in Anspruch nehmen wird, möchte ich vorausschicken; dann wird es relativ schnell gehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie haben das Recht, hier durchaus etwas länger zu reden.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Okay. Ich muss mich dann trotz Erkältung nicht beeilen. Das ist gut.

Bevor wir einsteigen, möchte ich einerseits sagen: Die Zulassungsstudie für Ticagrelor namens PLATO – das ist ja ein Akronym – stellt eine große Anstrengung des Unternehmens dar. Andererseits ist es aber auch eine besondere Leistung, zu so einem frühen Zeitpunkt bereits eine Verbesserung bei der Mortalitätsrate nachweisen zu können. Wir haben uns ja freiwillig diesem Verfahren gestellt; wir sitzen also heute freiwillig hier, weil wir grundsätzlich die Logik einer frühen Nutzenbewertung im Rahmen der GKV mittragen, wenn diese transparent und fair erfolgt. Das möchte ich explizit noch einmal voranstellen.

Kommen wir nun zur Frage der Bewertung des Zusatznutzens: Wir haben uns relativ gespannt die IQWiG-Bewertung vom 4. Oktober, also die Begutachtung des Dossiers, angesehen. Auf Basis der Rechtsverordnung kann man im Prinzip zwei Themenkreise identifizieren: zum einen die Aussagekraft der Nachweise, die wir mit der Studie erbringen können, zum anderen Ausmaß und Bedeutung des therapeutischen Nutzens.

Wenn ich zunächst auf die Spezifizierung hinsichtlich der Aussagekraft in § 5 Abs. 6 der Verordnung eingehen dürfte: Die Zulassungsstudie – das kann man, glaube ich, so sagen; das hat das IQWiG in seiner Bewertung ja auch konstatiert – besticht „durch eine besondere Größe und Güte“. Die Qualitätsmerkmale der Studie an sich stehen also außer Frage. Es liegt hier Evidenzniveau 1b vor. Auch diese Informationen sind ja in der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung hinterlegt. Es handelt sich um eine absolute Mammutstudie: Wir haben über 18.500 Patienten eingeschlossen, davon 90 Prozent Kaukasier und ungefähr 1.200 Patienten in Deutschland, also ein durchaus relevantes Patientengut für die von uns durchgeführte Bewertung.

Auf Basis dieser Einzelstudie sieht es das IQWiG für eine Untergruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom auch als belegt an, dass eine gesunkene Gesamtmortalität festgestellt werden kann. Dass das auf Basis einer Einzelstudie geschah, wird mit Blick auf zukünftige Nutzenbewertungsverfahren wohl ein Sonderfall bleiben.

Die Ticagrelor-Zulassungsstudie erfüllt sicher zum einen hinsichtlich ihres Designs als direkte Vergleichsstudie gegen einen Therapiestandard, nämlich das Clopidogrel, sowie zum anderen als nahe an der klinischen Praxis ausgerichtete Studie zwei grundsätzliche Kriterien, deren Erfüllung häufig von der pharmazeutischen Industrie verlangt worden ist: direkte Vergleichsstudien, adäquates Design. Um Ihnen einmal ein Gefühl dafür zu geben: Von dem Gesamtkollektiv der AKS-Patienten, die in den Studienzentren vorstellig wurden, sind gerade einmal 0,7 Prozent der Patienten ausgeschlossen worden. Man hat sich also hinsichtlich der Einschlusskriterien dieser Studie nahe am Praxisalltag bewegt. Bei der TRITON-Studie zu Prasugrel erfüllten demgegenüber 26 Prozent der Patienten nicht die Einschlusskriterien. Wir sind also relativ nah an der klinischen Praxis gewesen.

Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung spezifiziert auch die Frage der Validität der Endpunkte. Ich denke, auch diese stehen außer Frage. Wir sprechen hier nicht über Surrogate, sondern über die Vermeidung der Gesamtmortalität, also nicht etwa der krankheitsspezifischen Mortalität, sondern über den Nachweis, dass sich bei der Gesamtmortalität ein Vorteil gegenüber der Kombination von Clopidogrel + Aspirin bzw. Acetylsalicylsäure zeigen. Weitere Endpunkte wie der primäre Studienendpunkt MACE, die kardiovaskuläre Mortalität und die Erhebung zum Nebenwirkungsspektrum komplettieren sicher das Bild.

Ich hatte es kurz schon einmal angedeutet: Ich glaube, dass es etwas Besonderes ist, dass wir zum Zulassungszeitpunkt diese Aussagen machen können. Es wird in zukünftigen Nutzenbewertungsverfahren eher die Ausnahme sein, dass man schon mit der Markteinführung einen solchen Vorteil anhand harter Endpunkte nachweisen kann. Aber da werden Sie wahrscheinlich den besseren Überblick haben, wie sich das bei den anderen schon eingereichten Dossiers verhält.

Zum Thema Aussagekraft lässt sich also festhalten: eine Studie nah an der Realität, eine sehr große Studie, die auch laut IQWiG eine besondere Güte aufweist, eine direkte Vergleichsstudie gegenüber dem Therapiestandard und eine Studie nah an der klinischen Praxis.

Ausmaß und therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens werden in § 5 Abs. 7 der Rechtsverordnung des BMG näher spezifiziert. Auch hier bedürfen einige Punkte besonderer Aufmerksamkeit.

Zunächst einmal geht es um die Schwere der Erkrankung. Die Schwere der Erkrankung soll bei der Frage, wie ein Arzneimittel hinsichtlich seines Zusatznutzens eingeordnet werden soll, eine zentrale Rolle spielen. Das akute Koronarsyndrom ist ein lebensbedrohliches Erkrankungsbild. Wir haben laut Registerdaten im ersten Jahr nach Akutereignis eine Sterblichkeit von circa 15 Prozent und nach vier Jahren eine Sterblichkeit von ungefähr 40 Prozent. Es steht, glaube ich, außer Frage, dass es sich um eine schwere Erkrankung handelt. Das sollte auch im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden.

Darüber hinaus gibt es eine sehr hohe Inzidenz. Wir kommen ja später noch einmal zu der Frage, wie groß eigentlich die Patientenpopulationen sind. Es handelt sich also um eine schwere Erkrankung mit hoher Inzidenz in Deutschland. Die Sterblichkeit hierzulande ist im Übrigen deutlich höher als in anderen europäischen Ländern oder auch im europäischen Durchschnitt.

Die Hierarchie verschiedener Endpunkte ist ja bei Bewertungsverfahren auch relevant; das trifft in diesem Fall ebenfalls zu. So stellt sich die Frage, wie man die verschiedenen Endpunkte

untereinander und gegeneinander gewichtet. Dabei wird die Minimierung der Gesamtsterblichkeit wohl den höchsten Rang einnehmen. In unserer Interpretation der Nutzenkategorien gemäß der Rechtsverordnung heben insbesondere die Nutzenkategorie 1, also erheblicher Zusatznutzen, und Stufe 2, beträchtlicher Zusatznutzen, auf die Frage einer Mortalitätsenkung ab. In der Rechtsverordnung heißt es bei Stufe 1, dass es um eine „bisher nicht erreichte ... erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ gehe, bzw. bei Stufe 2, dass es um eine „bisher nicht erreichte ... moderate Verlängerung der Lebensdauer“ gehe.

Jetzt ist die Frage der Dauer natürlich in einem einjährigen Studienzeitraum schwer abzubilden. Wir haben aber auch hier noch einmal recherchiert. Eine jüngst erschienene Publikation von Domburg zeigt, dass Patienten, die einen Myokardinfarkt überleben, eine durchschnittliche Lebenserwartung von ungefähr 12 Jahren haben. Ich glaube, auch das ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass es hier nicht nur um die Vermeidung der Events geht, also eines Todesfalles, sondern auch um die Frage, wie viel Lebenszeit man möglicherweise durch einen vermiedenen Fall hinzugewinnt. Wir haben natürlich keine 15-Jahres-Studie für unser Produkt. Mir ist nur wichtig, dass auch der mögliche Effekt auf die Überlebensdauer bei einem vermiedenen Event eingeordnet wird.

Ticagrelor ist bislang auch der erste orale Plättchenaggregationshemmer dieser Klasse, mit dem in einer breiten AKS-Population eine Reduktion der Gesamtmortalität nachgewiesen werden konnte. Es ist ein Novum, dass man bei einem so breiten Patientengut diesen Effekt zeigen kann.

Schließlich werden in der Rechtsverordnung noch Fragen zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen spezifiziert. In der Studie ist nachgewiesen worden, dass schwerwiegende Symptome der Erkrankung wie Folgeinfarkte oder Re-Stenosen durch unser Produkt verhindert werden können. Im Sinne der Rechtsverordnung ist damit sicher keine Abschwächung, wie es in der Kategorie „beträchtlich“ heißt, gemeint, sondern effektiv eine Verhinderung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung, wenn man daran denkt, dass Myokardinfarkte verhindert werden. Hier geht es um die „langfristige Freiheit“ von Symptomen, wie es in Stufe 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung heißt. Auch dies stützt unseres Erachtens, wenngleich das natürlich immer eine Ermessensfrage ist, die Einstufung des Produkts in die Nutzenkategorie „erheblich“.

Des Weiteren kann man diskutieren, ob man Numbers needed to Treats (NNTs), also wie viele Patienten man behandeln muss, um ein Ereignis zu vermeiden, und Ähnliches heranzieht. Für Ticagrelor liegt dieser Wert in der Population, die die Aspirin-Dosis bis 150 mg bekommt, bei 67. 67 ist also die NNT zur Vermeidung eines Todesfalles. Hier muss man sich noch zwei zusätzliche Informationen vor Augen führen:

Erstens. Das bezieht sich auf einen Einjahreszeitraum.

Zweitens. Es bezieht sich auf den Vergleich zu einer Standardtherapie und nicht auf einen Vergleich zu Placebo. Wenn Sie andere NNTs betrachten, möglicherweise im Bereich der Kardiologie, werden Sie feststellen, dass viele NNTs für Vergleiche gegen Placebo vorliegen, nicht aber gegen ein Standardtherapeutikum, wie das hier der Fall ist.

Ich glaube, die ermittelte NNT lässt sich durchaus sehen. Das ist eine sehr gute Zahl im Gesamtkontext. Die NNT zur Vermeidung des kombinierten Primärendpunkts liegt bei 53; das ist auch der primäre Studienendpunkt. Um die Einordnung zu erleichtern noch ein weiteres Beispiel: Die NNT für den Betablocker Atenolol liegt gegenüber Placebo bei 77 im Bereich des akuten Koronarsyndroms.

Erlauben Sie mir noch einmal einen etwas andersartigen Vergleich, um dabei zu helfen, die Wertigkeit des Produktes einzuordnen: Würde man stark vereinfachend annehmen, dass alle Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erleiden, statt mit Clopidogrel + Aspirin mit Ticagrelor + Aspirin behandelt würden, so könnte man in der Theorie, also durch Extrapolation der Studienergebnisse, ungefähr 3.200 Todesfälle pro Jahr in Deutschland verhindern – dies entspricht fast der Zahl der Verkehrstoten in Deutschland, die man gerade mit einem 40-Punkte-Plan aufwendig

zu senken versucht. Ich wollte Ihnen einfach einmal ein Gefühl dafür geben, über welche Größenordnung wir hier sprechen.

Wir sind uns natürlich bewusst, dass der GBA mit der vor ihm liegenden Einstufung über den konkreten Fall hinaus einen Orientierungspunkt setzen wird. Das ist sicher kein einfaches Unterfangen und keine einfache Aufgabe. Letztlich würden wir uns aber wünschen, dass man bei der Bewertung des ersten Falls nicht in die psychologische Versuchung gerät, sozusagen noch „Luft nach oben“ lassen zu wollen. Das sollte man beiseiteschieben und den Blick auf die Daten lenken. Ich weiß auch, dass es eine schwierige Historie um das Vergleichspräparat Clopidogrel gab. Ich hoffe, dass das nicht noch nachhallt, wenn die endgültige Einordnung des neuen Arzneimittels hinsichtlich des Zusatznutzens vorgenommen wird.

Das sind zunächst einmal von unserer Seite aus allgemeine Punkte zur Methodik der Bewertung, also was sich aus der vom IQWiG vorgeschlagenen Einstufung in Zusatznutzenkategorien ergeben würde.

Wir haben hier mit Frau Dr. Pahor eine ausgewiesene Expertin der Studie. Sie können gerne an dieser Stelle auch allgemeine Fragen zu Güte und Aussagekraft der Studie stellen. Ansonsten würde ich Ihnen, Herr Dr. Hess, das Wort gerne zurückgeben und Sie bitten, uns ein wenig durch die Agenda zu führen und zu sagen, wie es weitergehen soll. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für diese Stellungnahme. – Ich habe ja einleitend betont: Es geht um den Fall Ticagrelor und nicht um irgendwelche Präjudize, in keinerlei Hinsicht. Was „Luft nach oben“ bzw. „Luft nach unten“ anbelangt: Wir entscheiden jeden Fall für sich, müssen natürlich aus allen Fällen irgendwann einmal ein Resümee ziehen. Das ist ganz klar. Es kann aber auch nicht so sein, dass wir jetzt ganz klein unten anfangen. Das geht nicht, sondern jeder Fall muss für sich entschieden werden.

Ich würde vorschlagen, dass wir jetzt zunächst einmal die anderen Industriefirmen hören, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bzw. den Verband Forschender Arzneimittelhersteller und erst dann in die Diskussion einsteigen; es sei denn, es gibt vonseiten des G-BA jetzt vorab so wichtige Fragen, dass sie nicht aufgeschoben werden können. – Das ist nicht der Fall. Dann holen wir erst einmal die Stellungnahmen ein und diskutieren dann. – Herr Runge.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Wir würden schon noch gerne etwas zu den anderen Tagesordnungspunkten sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich habe jetzt nur Punkt 1 aufgerufen. Das ist ganz bewusst so gemacht. Wir gehen das der Reihe nach durch. Sie bekommen zu allen Punkten gesondert das Wort. Ich möchte es aber auch so abhandeln; denn wenn wir das alles insgesamt anhören, ist es hinterher schwer, Fragen zu stellen.

Es geht jetzt um Fragen zur Methodik. Sie haben einleitend sehr dezidiert auf Ihr Präparat abgestellt. Ich bitte auch die anderen, sich nun sehr eng an der Thematik Ticagrelor auszurichten und nicht allgemeine Diskussionen zu beginnen. Das würde dem Produkt nicht guttun und letzten Endes auch das Ziel der Anhörung gefährden.

Ich rufe die Firma Daiichi Sankyo auf. Wer spricht? – Herr Höhne.

Herr Dr. Höhne (Daiichi Sankyo):

Vielen Dank fürs Wort. Ich hätte nur einen kleinen Kommentar zum Vergleich TRITON und PLATO. Es handelt sich um Studien zu ACS. Bei der TRITON-Studie ging es jedoch um Patienten, die rein mit PCI behandelt wurden. Bei der PLATO-Studie handelte es sich, wie Herr Dr. Runge gesagt hat, um eine All-Comers-Studie. Das sollte man noch einmal im Hinterkopf behalten, wenn man sich die Daten vergegenwärtigt. Eine Intervention ist PCI, die andere Intervention ist Bypass und die letzte ist medikamentöse Behandlung. Das nur als kleine Ergänzung.

Vielleicht noch ein Wort zu NNTs: In der zugelassenen Indikation in Deutschland für Patienten, die unter 75 Jahre alt sind und ein Körpergewicht über 60 kg aufweisen und keinen Schlaganfall und keine TIA-Anamnese aufweisen, liegt die Number needed to Treat bei 37. – Besten Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Für Lilly Deutschland, Frau Dr. Manning.

Frau Dr. Manning (Lilly):

Ich möchte noch etwas zum Punkt Gesamtmortalität hinzufügen und feststellen, dass in der PLATO-Studie eine hierarchische Testung beschrieben war und die Gesamtmortalität in dieser hierarchischen Prozedur sehr weit unten stand und somit von der Aussagekraft her unserer Ansicht nach nicht konfirmatorisch bewertet werden kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Firma Novartis, Herr Claus.

Herr Claus (Novartis Pharma):

Keine spezifische Stellungnahme dazu.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Keine Stellungnahme. – Roche: Herr Dr. Reichelt oder Herr Dr. Ruof?

Herr Dr. Ruof (Roche Pharma):

Wie Herr Runge sehr schön dargestellt hat, handelt es sich ja um eine sehr große Studie, in der man versucht hat, sich am klinischen Alltag zu orientieren. Patientenrelevanz ist ein ganz entscheidendes Schlagwort. Die Frage für uns ist: Das Charakteristikum dieser Analyse ist, dass letztendlich die große Studienpopulation in vier Teile unterteilt wurde. Das ist natürlich aus statistischen Aspekten etc. im Nachhinein ein sehr herausforderndes Prozedere, wenn man auch die Statistik entsprechend hoch halten will. Das heißt, ein nachteiliges Slicing – so möchte ich es nennen – einer so großen Studienpopulation ist extrem herausfordernd und lässt das Produkt nicht so zur Darstellung kommen, wie es möglich wäre, wenn es proaktiv geplant wäre.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich nehme an, dass Herr Runge darauf auch noch einmal eingehen wird. Das betrifft den Off-Label-Use-Teil. Das ist dann aber Gegenstand der weiteren Anhörungsunkte.

Dann würde ich gerne noch die Firma Sanofi bitten: Herr Professor Paar oder Herr Dr. Frick?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Vielen Dank fürs Wort. Wir hatten in unserer Stellungnahme ja noch einmal darauf hingewiesen, dass es bei allen Vergleichen, die man mit Clopidogrel durchführt, sehr wichtig ist, sich nicht nur die Clopidogrel-Dosis nach dem Ereignis anzuschauen, sondern auch sehr genau die Vortherapie mit Clopidogrel. Es gibt mehrere Studien, in denen eindeutig nachgewiesen wurde, dass Clopidogrel nur dann seine volle Wirkung entfalten kann, wenn es ausreichend lange vor der Intervention gegeben worden ist. Der Cut-off-Punkt liegt irgendwo im Bereich zwischen drei und sechs Stunden liegt. Das ist nach den jetzt uns aus den Originalpublikationen vorliegenden Informationen sowohl bei PLATO wie auch bei TRITON bei weitem nicht bei allen Patienten so gewesen. Da gibt es Patienten, die vorbehandelt wurden, andere haben noch einmal eine Loading-Dosis bekommen. Es gibt eigentlich keine genauen Zeitpunkte in Ihren Publikationen.

Ich gehe einmal davon aus, dass das IQWiG über Einsicht in die Clinical Study Reports genauere Informationen dazu hat. Aber wenn man die beiden im *New England Journal of Medicine* publizierten Arbeiten liest, dann sieht man, dass die Vorbehandlung sicher nicht sehr homogen war und dass möglicherweise ein ganz großer Teil der Patienten überhaupt nicht ausreichend

oder lange genug vorher mit Clopidogrel behandelt worden ist. Insofern ist möglicherweise der direkte Vergleich schwierig.

Besonders schwierig erscheint mir, ohne jetzt nähere Informationen zu haben, der indirekte Vergleich. Ich bin mir nicht sicher, ob beim indirekten Vergleich nicht vielleicht doch Äpfel mit Birnen verglichen worden sind. Deswegen wäre es ganz gut, das etwas eingehender zu diskutieren. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das kommt nachher. – Jetzt der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Wer möchte da gerne Stellung nehmen? Herr Dintsios?

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ja, mache ich. – Zum ersten Tagesordnungspunkt allgemein drei kleine Anmerkungen:

Ein Punkt ist die Behandlung des Endpunkts Mortalität aufgrund der Definition, dass dann sozusagen ein Downgrading erfolgt, weil er enzymbasiert ist.

Der zweite Punkt: Wir haben uns überlegt, dass man mit der Logik, mit der vorgegangen wurde, bei einer Blutzuckermessung Diabetes – davon ist ja Blutzucker auch ein Surrogat – eigentlich gar nicht diagnostizieren könnte.

Das Dritte, was ich zum allgemeinen Teil hervorheben wollte, ist der Umgang mit der Zielpopulation und deren Größe in Deutschland. Ich weiß nicht, ob man das hier schon abhandeln soll. Das ist ja nicht endpunktrelevant.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielleicht nicht; aber führen Sie Ihre Ausführungen zu Ende.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich führe das schnell zu Ende. – Im IQWiG-Bericht wird auch moniert, dass die Quellen zu unterschiedlichen Zahlen führen. Man muss bedenken, dass in Deutschland die Epidemiologie leider Gottes im Vergleich zu anderen Ländern nicht so gut ist und man auch unterschiedliche Zahlen bekommt. Ich zumindest fand es gut, dass sich das Unternehmen bemüht hat, all diese Quellen miteinzubeziehen. Daraus kann man ihm keinen Vorwurf machen, im Gegenteil, das muss man akzeptieren. Ein Lösungsansatz wäre evtl., Zugang zu Leistungsträgerdaten zu ermöglichen.

Bei diesen Punkten belasse ich es vorläufig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Herr Professor Röhmel, oder? – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Wie ist die Studie auf der allgemeinen Ebene zu bewerten? Es wird allgemein so dargestellt, dass sie methodisch sehr valide aufgebaut und durchgeführt worden ist. Es gibt aber immer wieder Teilprobleme. Das betrifft insbesondere die nordamerikanischen, speziell die US-amerikanischen Patienten; hier ergab sich ja ein umgekehrtes Ergebnis bezüglich der Endpunkte, sprich eine Überlegenheit, zwar statistisch nicht ganz signifikant, für Clopidogrel gegenüber Ticagrelor. Vielleicht könnte Herr Runge noch kurz Stellung dazu nehmen, ob es diesbezüglich neuere Daten gibt.

Zum Zweiten: In der Literatur ist diskutiert worden, dass es dadurch Probleme gab, dass das Monitoring der einzelnen Zentren weltweit durch unterschiedliche Instanzen möglicherweise auch mit unterschiedlicher Güte durchgeführt worden sei. Gibt es da noch weitere Informationen, die hier ein bisschen Klärung schaffen können?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Runge, wollen Sie darauf noch einmal kurz antworten?

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Sehr gern. Ich gebe direkt an Frau Dr. Pahor weiter. Sie kann Ihnen das gut beantworten.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die Ergebnisse bei der nordamerikanischen Subgruppe wurden weit und breit mit FDA diskutiert und von allen Seiten angeschaut. Eine Möglichkeit, warum es zu diesen Ergebnissen gekommen ist, ist die in Amerika übliche höhere Dosierung von Aspirin von 325 mg über eine längere Zeit. Wenn man sich die Daten genau anschaut, dann scheint tatsächlich eine höhere Aspirin-Dosis mit Ticagrelor zu interagieren.

Bezüglich des Monitorings einzelner Zentren möchte ich nur sagen, dass wir nach hohen GCP-Kriterien arbeiten, dass die Studie mehrfach auditiert sowie von der FDA auch inspiziert wurde und keine Mängel festgestellt wurden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Als Ergänzung zu dem ersten Punkt: Durch die EMA ist eine Begleitmedikation von maximal 150 mg Acetylsalicylsäure empfohlen worden, also werden in Europa und damit auch in Deutschland nicht die hohen Aspirin-Dosen eingesetzt wie in den USA. Inzwischen hat ja die amerikanische Zulassungsbehörde das Produkt zugelassen. Ich glaube, auch die Strenge der Audits und die Inspizierungen sprechen für sich. Was die Güte der Studie anbetrifft, sind wir inzwischen über jeden Zweifel erhaben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann sind wir mit dem Punkt 1 „Aspekte zur Methodik der Bewertung von Ticagrelor“ durch. Jetzt frage ich die Mitglieder des G-BA: Haben Sie zu diesem Punkt Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Herr Runge, Sie hatten ausgeführt, dass die Gesamtsterblichkeit in Deutschland höher wäre als in anderen Ländern. Das ergibt sich für mich aus GRACE eigentlich nicht; im deutschen Teil liegt sie danach deutlich niedriger. Könnten Sie mir noch einmal sagen, aufgrund welcher Registerdaten Sie diese Aussage getätigt haben.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Wenn ich das richtig erinnere und abrufe, stammen die Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Frau Dr. Grell:

Dann also WHO?

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Es sind WHO-Daten.

Frau Dr. Grell:

Dann hätten wir einfach einen Unterschied aufgrund unterschiedlicher Datensätze.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Frau Faber.

Frau Dr. Faber:

Herr Runge, Sie haben einleitend gesagt, dass Sie in der Studie ein typisches Patientengut inklusive Kaukasier behandelt hätten. Sie haben dann davon gesprochen, dass die Patienten in der Studie sehr nah am Praxisalltag sind. Uns ist aufgefallen, dass der Anteil der Frauen in den Studien nur ein Drittel betrug. In der TRITON-Studie für Clopidogrel, wenn ich das richtig sehe, sogar noch weniger. Uns würde daher interessieren, ob Sie etwas zur Prävalenz, besser noch zur Inzidenz, was Alter und Geschlecht angeht, sagen können. Sie schreiben auch, dass 40 Prozent der Patienten über 75 Jahre alt sind. Aber in der Studie machen, wenn wir das richtig gelesen haben, diese Patienten nur einen Anteil von 12,85 Prozent aus.

Uns interessiert, welche Aussagekraft die Studie in diesem Punkt besitzt und ob Sie sicher sind, dass Ticagrelor den gleichen Zusatznutzen für Frauen wie für Männer hat. Mit welcher statistischen Genauigkeit lässt die Studie solche Aussagen zu?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer möchte gerne? – Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Es ist tatsächlich so, dass Myokardinfarkte oder ACS insgesamt häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommt. Frauen erkranken an einem Myokardinfarkt in einem höheren Alter als Männer. Das Verhältnis, das sich in der PLATO-Studie ergeben hat, stimmt in etwa mit der Population überein, die tatsächlich in der Real World vorkommt.

Wirksamkeit bei Frauen: Es wurde eine ausführliche Interaktionstestung durchgeführt. Diese wurde auch vorgesehen. Im Prüfplan wurde also festgestellt, dass man sich getrennt nach Gender die Unterschiede in den Endpunkten anschaut. Es wurde kein Unterschied festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der PLATO-Studie sowohl auf Frauen wie auf Männer zu übertragen sind.

Zu den über 75-Jährigen: Es gab auch eine Auswertung zum Alter. Man weiß, dass die Lebenserwartung mit zunehmendem Alter abnimmt. Es wurde eine ausführliche Untersuchung der Wirksamkeit in den verschiedenen Dekaden des Alters durchgeführt. Egal, in welchem Alter sie sind, profitieren die Patienten von Ticagrelor. Natürlich waren weniger ältere Patienten darin, sodass keine Signifikanz mehr erreicht werden konnte; aber es gibt keinen Grund zu glauben, dass sie nicht davon profitieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Um auf die Fragen von AKdÄ und Sanofi einzugehen: Es ist ja tatsächlich so, dass in der nordamerikanischen Population der positive Effekt so nicht nachgewiesen wurde. Das wurde damit begründet, dass es einen unterschiedlichen medizinischen Gebrauch zwischen Nordamerika und anderen Studienzentren gibt. Sie sprachen in dem Zusammenhang von der Möglichkeit der Interaktion mit ASS.

Die erste Frage ist: Haben Sie einen Beleg? Haben Sie zum Beispiel eine Interaktionsstudie gemacht, oder planen Sie solch eine Studie?

Die nächste Frage: Haben Sie die Population in Nordamerika daraufhin untersucht, ob dort evtl. Clopidogrel im Gegensatz zum Rest der Welt in optimaler Weise zum Einsatz gebracht wurde?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die nordamerikanische Kohorte umfasst ja circa 10 Prozent der Patienten. Es gab mehrere Unterschiede zu den Populationen im Rest der Welt: Es waren häufiger Non-STEMI-Patienten, es waren häufiger Patienten, die übergewichtig waren. Es gab mehr Benutzung von GP IIb/IIIa. Es

gab also mehrere Unterschiede, aber bei der Testung kam nur ein signifikanter Unterschied heraus, und das war die Aspirin-Dosis. Alles andere wurde ebenfalls verglichen und zeigte keine Anzeichen, dass es darauf zurückzuführen ist.

Auf Ihre Frage, ob wir eine Interaktionstestung mit High-Dose Aspirin machen, muss ich ganz ehrlich antworten: Nein. Da das Risiko insgesamt als zu hoch eingestuft wird, auch von den Behörden, ist letztendlich eine Kombination von Ticagrelor mit Low-Dose Aspirin bei den Patienten vorgesehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön – Frau Faber noch einmal.

Frau Dr. Faber:

Noch einmal kurz zu Ihrer Antwort auf meine Frage: Wenn ich Ihre Aussage richtig verstanden habe, stimmt die Epidemiologie mit der Anzahl der Studienpopulationen überein. Dann heißt das doch, dass doppelt so viele Männer wie Frauen Herzinfarkte haben. Würden Sie das bestätigen?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Ja. In dem Alter auf jeden Fall.

Frau Dr. Faber:

Was heißt jetzt „Alter“? Die Studie ergab ja in den Ergebnissen des Zusatznutzens keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Und dem liegt zugrunde, dass doppelt so viele Männer Herzinfarkte haben?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke für die Beantwortung. – Wir gehen dann über zu dem ersten Bewertungsergebnis, zu Punkt 2 „NSTEMI/IA“:

Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung

Die Vergleichstherapie ist, wie gesagt, Clopidogrel + ASS. Wir fassen hierbei nun den Unterpunkt „Vergleichstherapie“ mit dem Unterpunkt „Ausmaß“ zusammen. Herr Runge hat wieder als Erster das Wort. Da können Sie das gleich zusammen darstellen.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Okay. – Dieser Teil ist relativ kurz. Ich würde dann bei STEMI mit PCI etwas länger ausführen, weil ich da noch einmal auf die Frage der Vergleichstherapie eingehen möchte.

Wir haben Clopidogrel und Acetylsalicylsäure als Vergleichstherapie in diesem Patientenkollektiv. Das entspricht ja auch unserer Vorstellung, was zweckmäßig sein sollte, auch wenn wir sagen, wir müssten immer das Gesamtkollektiv betrachten und nicht in die Subgruppen gehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Bei diesen Patienten sehen wir den Zusatznutzen aufgrund der Reduktion der Gesamtmortalität, der Vermeidung von Re-Infarkten, des mutmaßlichen hinzugewonnenen Lebenszeit als erheblich an. Ich hatte eben schon die Rechtsverordnung als Stütze für dieses Argument angeführt. Das möchte ich hier nicht wiederholen. Das IQWiG sieht ja auch in diesem Patientenkollektiv einen Beleg für Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Auch die Frage der konfirmatorischen Testung von Endpunkten haben wir ausführlich besprochen, sowohl im Dossier, in das wir einen Hinweis aufgenommen hatten, als auch in der Stellungnahme. Das IQWiG sieht sogar einen Beleg, um auch noch einmal auf die Einlassung der Kollegin Manning einzugehen.

Es gab einige Fragen hinsichtlich des Endpunktes Myokardinfarkt. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir noch einmal Daten zum symptomatischen Myokardinfarkt eingereicht. Hier war sich das IQWiG über die Relevanz des Endpunktes Myokardinfarkt nicht ganz im Klaren und hatte moniert, dass wir symptomatische enzymatische Myokardinfarkte angeführt haben. Wir haben also noch einmal die symptomatischen in der Stellungnahme mit all den Daten, derer es für eine transparente Bewertung bedarf, ergänzt.

Das ganz kurz zu Non-STEMI/UA. Unserer Meinung nach wurde also die richtige Vergleichstherapie gewählt. Wir sehen einen erheblichen Zusatznutzen und fühlen uns da auch durch die vorläufige IQWiG-Bewertung weitestgehend bestätigt, wenngleich wir natürlich um die richtige Einordnung ringen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es vonseiten der anderen Firmen Anlass, ergänzend Stellung zu nehmen? – Da das nicht der Fall ist, frage ich die Vertreter des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller? – Auch nicht. AKdÄ?

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Hören wir noch etwas über die Daten zu den Myokardinfarkten, die Sie an das IQWiG nachgeliefert haben? Soweit ich weiß, sind die ja nicht in die öffentliche Bewertung eingegangen.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die Myokardinfarktrate, die letztlich durch den Prüfarzt festgestellt wurde, war signifikant reduziert in dem Ticagrelor-Arm.

Ich nenne Ihnen jetzt einmal die Zahlen: Myokardinfarkte, die durch den Investigator festgestellt wurden: 4,8 Prozent in der Ticagrelor-Gruppe und 6,1 Prozent in der Clopidogrel-Gruppe. Das ist ein Hazard Ratio von 0,78 und ein p-Value von 0,0081. Dagegengestellt die Myokardinfarkte, die aufgrund einer Enzym- bzw. Biomarkererhöhung festgestellt wurden: Das waren 1,1 Prozent in der Ticagrelor- und 1,0 Prozent in der Clopidogrel-Gruppe.

Wir reden jetzt von Non-STEMI/UA. Das gleiche Bild ergab sich letztendlich auch wieder für STEMI.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Damit wäre das für mich geklärt.

Ich hätte eine weitere Frage: Gibt es Erklärungen für den Befund „Senkung der Mortalitätsrate“, den ich auch gar nicht bezweifeln bzw. anfechten möchte? Das ist ja ungewöhnlich, wenn man den Wirkmechanismus von Ticagrelor mit dem von Clopidogrel und Prasugrel vergleicht. Die Verlaufskurven bei den anderen beiden genannten Werten zeigen, dass immer Fülleffekte zum Haupteffekt nach einem Jahr beigetragen haben, während es beim Ticagrelor ein sukzessiver Nutzenzuwachs ist.

Auffällig ist ja auch, dass die Myokardinfarktrate weniger reduziert worden ist als die Gesamtmortalitätsrate. Gibt es Vorstellungen, ob noch andere Mechanismen eine Rolle spielen, die halt bei Ticagrelor relevant sind und zum Beispiel bei den Thienopyridinen nicht vorhanden sind?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Ja, es gibt Vorstellungen dazu. Es gibt aber keine harten Beweise. Bezüglich der Unterschiede bzw. des verspäteten starken Wirksamkeitseintritts von Ticagrelor – so könnte man das nennen – gehen wir davon aus, dass es daran liegt, dass Patienten geloadet werden durften, bevor sie in die Klinik kamen. Das heißt, 50 Prozent der Patienten waren schon geloadet, bevor sie in die Klinik kamen. Damit hatte Clopidogrel Zeit gehabt, Wirksamkeit zu entwickeln. In der PLATO-Studie sehen wir das als gegeben. Wenn man sich nämlich die Unterschiede zu den Patienten anschaut, bei denen kein rechtzeitiges Loading erfolgte, was nicht am Design lag, sondern an der

Therapie des Arztes, der sich das zu einem bestimmten Zeitpunkt anschaute, dann sieht man auch einen früheren Unterschied als bei den Patienten, die vorbehandelt wurden.

Insgesamt wird das aber letztendlich an den Daten zur Langzeitwirksamkeit nicht viel ausmachen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Beantwortet? – Danke.

Dann bitte jetzt Fragen zu diesem Punkt.

Herr Müller:

Können Sie Angaben machen, wie die Non-STEMI-Patienten weiterbehandelt wurden? Gibt es insbesondere zum Anteil der interventionellen Eingriffe Daten aus der Studie?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Sie meinen, wie viel Prozent der Patienten interventionell behandelt wurden? Ja, Daten dazu gibt es. Wenn Sie sie hören möchten, müsste ich einmal kurz nachschauen.

Herr Müller:

Insbesondere interessiert mich, wie viele Stent-Implantationen bei diesen Patienten dann im Anschluss an die Behandlung vorgenommen wurden.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die Daten sind ja alle beigelegt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Kennen Sie die Daten?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Ich habe sie jetzt nicht parat; ich müsste nachschauen.

Herr Müller:

Wenn Sie die jetzt nicht direkt parat haben, ist das okay.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Die Daten liegen vor?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die Daten liegen vor. Es waren ungefähr 60 Prozent.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wenn die Daten vorliegen, ist das okay. Dann können wir es selber nachschauen.

Wenn keine weiteren Fragen zu diesem ersten Bewertungsteil bestehen, würde ich gerne Punkt 3 aufrufen:

Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentöser Behandlung

Da ist auch Clopidogrel + ASS die Vergleichstherapie. – Herr Runge.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Auch hier möchte ich mich relativ kurz fassen. Wir haben ja im Dossier und in der Stellungnahme ausgeführt, dass es schwierig ist, eine trennscharfe Aufgliederung der Gruppen vorzunehmen. In der klinischen Praxis gibt es in der Regel Mischbilder. Wir haben auch in der Stellungnahme noch einmal aufgezeigt, dass wir einen hohen Anteil derer, die wir medikamentös behandeln, nachher

mit einem Stent oder einem Bypass sehen. Deswegen ist die Frage, wie trennscharf diese Untergruppierung eigentlich ist.

Ich glaube, auch hier spiegelt sich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Firmensicht wider. Es ist eine sehr kleine Gruppe, die für eine Gruppenauswertung primär nicht vorgesehen war. Allerdings weisen Interaktionstests für relevante Endpunkte wie Gesamtmortalität auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Gruppe hin. Das ist das, was wir im Dossier vorgelegt haben und dann auch durch eine weitere Interaktionstestung mit den vom IQWiG definierten Endpunkten, die als relevant angesehen werden, in der Stellungnahme noch einmal wiederholt und ausgeweitet haben.

Wenn man allerdings diese Studie sieht und auch, wie sich hier die ganzen Interaktionstests darstellen, dürfte es schwierig sein, anzunehmen, dass es hier keinen Zusatznutzen gäbe. Das ist nicht so ganz eingängig. Wir sehen hier auch aufgrund der Interaktionstestung einen genauso großen klaren Nutzen wie in den anderen Studiengruppen der PLATO-Studie.

Mehr kann man dazu an dieser Stelle nicht sagen. Wir haben die Daten noch einmal in anderer Form beigefügt. Das IQWiG steht ja einer Interaktionstestung prinzipiell aufgeschlossen gegenüber. Ich glaube, das ist auch ein Feld, wo für zukünftige Verfahren noch viel Diskussions- und Klärungsbedarf besteht. Wir sehen es hier noch einmal sehr prominent im ersten Fall.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es zunächst vonseiten der anderen Hersteller dazu Ergänzungen? – Das ist nicht der Fall. Möchte der vfa dazu etwas ergänzen? – Auch nicht. AKdÄ? – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Ich habe noch eine Nachfrage. Ist es weiterhin Stand, dass die Daten für diese Interaktionstestung, um die ich in der Frühbewertung gebeten habe, zwar beim Hersteller angefordert wurden, aber nicht zur Verfügung gestellt wurden? Oder ist da im Nachhinein noch etwas nachgeliefert worden?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Wir haben einfach nicht vorhersehen können, dass diese Daten tatsächlich benötigt werden. Deswegen wurden sie erst, nachdem wir angefragt wurden bzw. nachdem wir die Bewertung vom IQWiG gesehen haben, von uns explizit nachgefragt. Wir haben sie der Stellungnahme beigelegt.

Wir haben letztendlich für jeden einzelnen Endpunkte, das heißt Mortalität, Gesamtmortalität, CV-Mortalität, für kombinierte Endpunkte aus Myokardinfarkt und Stroke, also für all das, was definiert wurde, für Patienten mit STEMI medical-managed eine Interaktionstestung durchführen lassen.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Für die Patienten mit medizinisch behandelbarem Myokardinfarkt mit ST?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Genau.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Nur für diese Patienten. Das sind, glaube ich, etwa 450 Patienten gewesen.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Genau. Das waren die Daten, die letztendlich gefehlt haben.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Meine Frage an das IQWiG: Diese Daten sind doch in der Form, zumindest habe ich es in der Frühbewertung so nicht gelesen, noch nicht publiziert?

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Wir haben uns dieser Frage natürlich gewidmet und sie uns angeschaut. Herr Runge hatte ja gerade gesagt, dass das IQWiG Interaktionstests aufgeschlossen gegenübersteht. Das ist völlig richtig. Man muss sie nur sinnvoll anwenden. Bei dem hier vorliegenden Verhältnis, also einer so geringen Anzahl von Patienten, nämlich etwa 400, gegenüber denen der großen Studie, haben die Interaktionstests praktisch keine bzw. nur eine sehr geringe Aussagekraft. Das ist in der Nutzenbewertung auch ausführlich beschrieben worden. Deswegen kann man an der Stelle jetzt auch nicht mit nicht signifikanten Interaktionstests argumentieren.

Wir haben uns die Interaktionstests in dem Dossier angeschaut und haben dazu auch eine Äußerung gemacht. Die stratifizierten Daten selbst gab es im Dossier nicht. Sie sind jetzt mit der Stellungnahme nachgereicht worden. Wenn man sich diese Daten anschaut, dann stellt man fest, dass es bei der medikamentös behandelten Gruppe der STEMI-Patienten nicht einmal eine Tendenz zur Reduzierung der Mortalitätsrate gibt. Da liegt der Effektschätzer weit entfernt von dem Effektschätzer in der Gesamtpopulation. Das ist kein Beweis dafür, dass es in dieser Gruppe keine Mortalitätsreduktion gibt. Aber es fehlt der Beweis dafür, dass es in dieser Patientengruppe eine Mortalitätsreduktion gibt. Man kann an der Stelle eben aus den genannten Gründen nicht mit dem Interaktionstest argumentieren.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Eine Frage: Haben Sie irgendeinen Anhaltspunkt dafür, dass die Daten nicht übertragbar sind?

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Das ist die Frage der Beweislast. Es sind tatsächlich unterschiedliche Patientengruppen. Sie sehen, dass es tendenziell, jetzt erst einmal nur gemessen an dem Effektschätzer – der Interaktionstest stellte, wie gesagt, ein Problem in dieser Konstellation dar –, keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Mortalitätsrate reduziert wird. Es gibt auch tendenziell von der Prozentzahl keinen Hinweis darauf, dass tatsächlich weniger Patienten unter Ticagrelor sterben als unter Clopidogrel. Insofern denke ich, wäre es notwendig, hier eine entsprechende Studie bei diesen Patienten durchzuführen, um den Beleg für diese Gruppe zu erbringen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wille noch einmal.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Ich habe zwei Nachfragen. Erstens. Welches Bezugskollektiv ist bei diesen Interaktionstests gewählt worden? Die zweite Frage wurde schon beantwortet: Es muss im Grunde eine neue Studie her.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Wir haben uns ja das STEMI insgesamt angeschaut, also STEMI medical-managed vs. STEMI PCI.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Dann haben Sie natürlich trotzdem für die anderen STEMI-Patienten das Problem, dass sie andere Vergleichsgruppen an sich binden, die zweckmäßig wären. Deshalb habe ich ja das Problem. Oder verstehe ich das nicht?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal die Antwort. Frau Pahor oder Herr Runge?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Ich habe Ihre Frage nicht so ganz mitbekommen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wille, noch einmal: klare Fragen, klare Antworten.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Ich habe gefragt, welches die Bezugsgruppe für diese Interaktionstests „medizinisch behandelte STEMI-Patienten“ war. Sie hatten geantwortet, dass Sie den Interaktionstest auf die Gesamtgruppe „STEMI-Patienten“ bezogen haben. Nun hat aber diese Population STEMI-Patienten auch noch eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Das ist für mich erst einmal ein Problem. Vielleicht durchblicke ich das nicht.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die Daten aber, die letztendlich in der PLATO-Studie in STEMI gesamt gezeigt wurden, waren ja versus Clopidogrel + ASS. Wenn wir uns medical-managed versus der gleichen Vergleichstherapie anschauen, dann haben Sie ja – – Die Frage ist: Kann man Daten der PLATO-Studie auf medical-managed übertragen? Unser Statement ist: Ja, das kann man.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Okay, ich bin zufrieden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, Frage beantwortet. – Herr Runge.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Ich glaube, auch aus den Ausführungen von Herrn Kaiser ist klar geworden, dass es um die Fragen geht: Welche Methodik akzeptiert man? Wie streng sind die Maßstäbe? – Das ist der Teil, wo schlichtweg Ermessensspielraum besteht, je nachdem, wie man so eine Interaktionstestung anfasst. Das noch einmal abschließend zu dem Punkt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es weitere Fragen zu dieser zweiten Vergleichstherapie? – Bitte schön, Frau Günther.

Frau Günther:

Sie sprachen an, dass es sich oftmals um klinische Mischbilder handelt und man keine klare Trennlinie zwischen den Populationen, die einer bestimmten Intervention zugeführt wurden, ziehen kann. Haben Sie denn Angaben dafür, wie stark die Überlappung der Interventionen in der Praxis tatsächlich ist?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Also zu STEMI medical-managed: Man muss sich vorstellen, wie diese Sortierung in medizinisch-medikamentöse Behandlung versus Invasivbehandlung stattgefunden hat. Es war ja so, dass der Patient kam und der Arzt in einer Akutsituation entschieden hat, ob er direkt in den Katheter geht oder erst einmal nicht. Das heißt nicht, dass diese erste Entscheidung nicht im Laufe der Behandlung revidiert wird. Circa 46 Prozent der medical-managed Patienten haben letztendlich Angio bekommen, circa ein Drittel hat dann letztendlich eine PCI bekommen und 10 Prozent CABG. Ja, das sind sehr starke Bilder. Wir reden aber natürlich bei STEMI medical-managed von sehr wenigen Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Beantwortet? – Danke schön. Weitere Fragen? – Herr Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Das wäre auch mein Punkt gewesen. Ich glaube, die Forderung nach einer neuen Studie zu STEMI medical-managed ist nicht realisierbar. Das ist heute keine Therapie der Wahl mehr. Ich kann mir nicht vorstellen, dass eine solche Studie einfach durchzuführen wäre. Es wäre schon schwierig, Patienten zu finden. Deswegen kann ich gut verstehen, dass das in PLATO so wenig Patienten waren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ist die Aussage, dass das nicht mehr die Therapie der Wahl ist, unstrittig, Herr Runge?

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Nach den Leitlinien ist die Intervention eine klare Klasse-1-Empfehlung. Insofern wird es schwierig sein, noch einmal Patienten für medical-managed zu finden. Ich glaube, diese Unschärfe muss man jetzt einfach in Kauf nehmen. Gerade in Deutschland ist die Versorgung durch Katheterlabore so, dass das einfach Stand ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, vielen Dank. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis.

Ich komme zur dritten Gruppe, Punkt 4:

Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde

Jetzt wird es spannend, Herr Runge, denn wir kommen zu dem Thema Vergleichstherapie Prasugrel + ASS, weil der Unterausschuss und auch das IQWiG aufgrund einer Auskunft der EMA Clopidogrel nicht als Vergleichstherapie akzeptieren konnten. Diese Auskunft haben wir ausdrücklich schriftlich eingeholt, weil wir selber nicht geglaubt haben, dass Clopidogrel für diesen Bereich Off-Label-Use ist. Da wir aber eine andere Vergleichstherapie zur Verfügung hatten, nämlich Prasugrel, haben wir Prasugrel als Vergleichstherapie gewählt. Sie werden sich dazu sicherlich kritisch äußern. Ich wollte nur noch einmal darauf hinweisen, dass der Grund, warum das hier in dieser Form aufgeteilt worden ist, eben die Feststellung Off-Label-Use bei dieser großen Patientengruppe ist, was für uns wie auch sicherlich für Sie eine sehr erstaunliche Erkenntnis war.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. Sie sprechen den Punkt an, bei dem wir wahrscheinlich die größte Uneinigkeit in diesem Verfahren haben. Ich möchte nicht alle Inhalte der Stellungnahme noch einmal eins zu eins vortragen, sondern die sechs wichtigsten Punkte nennen, die unserer Meinung nach eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie bei diesem Patientengut zumindest möglich erscheinen lassen, nämlich Clopidogrel + ASS.

Zum einen haben wir als Hersteller von der europäischen Zulassungsbehörde im Rahmen der Studienplanung explizit grünes Licht dafür bekommen, die Studie so durchzuführen, wie wir sie durchgeführt haben, im Rahmen des CHMP-Advice. Die Zulassung für diese Patientenpopulation ist auch aufgrund der Vergleichsstudie mit Clopidogrel, die diese Patienten umfasste, erteilt worden. Ich glaube, man darf nicht vergessen vor welcher Situation ein Hersteller in der Studienplanung steht, wenn die EMA ein solches Studiendesign befürwortet und wir die Studie mit über 18.000 Patienten dann auch so planen. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist – das ist sicherlich ein diffiziles rechtliches Feld – die Frage von In- und Off-Label-Use. Wir sehen dort zwei Gruppen von Fachinformationen. Da sind zum einen die Plavix-nahen Fachinformationen, die auch zentralen Verfahren unterliegen, wo man eine Spezifikation des Einsatzes bei Streckenhebungs-Myokardinfarkt-Patienten vorsieht – das sind vier in Deutschland. Zum anderen sehen wir aber acht Fachinformationen in Deutschland, gemäß denen das Produkt schlichtweg nach einem Herzinfarkt eingesetzt werden darf. Ich frage mich, welchen Vertragsarzt man ernsthaft für eine Off-Label-Therapie belangen könnte, wenn in einer

Fachinformation steht: Das Präparat ist zur Behandlung eines Herzinfarktes zugelassen. – Ein Streckenhebungs-Myokardinfarkt ist eben auch ein Herzinfarkt. Aus der Disharmonie zwischen zentraler Zulassung von Arzneimitteln und der bibliographischen nationalen Zulassung entstehen Unterschiede, und so kann man zu unterschiedlichen Rechtsauffassungen kommen. Diese haben wir auch entsprechend dargelegt.

Der dritte Punkt ist, dass die derzeitige Therapiepraxis so aussieht, dass Sie mit 70- bis 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit als STEMI/PCI-Patient Clopidogrel + ASS bekommen. Das ist – wenn wir den Blick nach draußen richten – die Realität. Das mag man sich möglicherweise anders wünschen. Das ist aber de facto so. Das darf man nicht ganz ignorieren. Es geht hier ja auch um die Frage der Qualität der vertragsärztlichen Versorgung. Diese ist nun einmal durch Clopidogrel und Aspirin maßgeblich mitgeprägt. Das ist einfach ein Faktum.

Viertens. Die Heranziehung von Clopidogrel und ASS wäre zudem auch leitlinienkonform, entspricht also auch dem Konsens der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, sowohl der nationalen als auch der internationalen.

Fünftens. Wenn der Arzt eines Patienten, der einen Stent bekommt, in die Gebrauchsinformation schaut, wird er dort lesen, dass explizit Clopidogrel als Begleittherapie nach dem Legen des Stents empfohlen und angeraten wird. Ein weiterer Punkt, der die Praxis auch prägt.

Sechstens – diesen Punkt möchte ich ein wenig näher ausführen, weil wir ihn in der Form in der Stellungnahme noch nicht so gewürdigt haben – gehen wir davon aus, dass sich Clopidogrel inzwischen als bestimmungsgemäßer Gebrauch etabliert hat. Grundsätzlich, so schreibt die Verfahrensordnung, soll eine Zulassung für das Anwendungsgebiet vorliegen. Meine persönliche und auch die Deutung des Unternehmens zum Wortlaut „grundsätzlich“ heißt ja nicht, dass es keine Ausnahmen geben darf. Eine solche dürfte möglicherweise aus systematischen Gründen vorliegen, wenn der Off-Label-Gebrauch als bestimmungsgemäßer Gebrauch im Sinne des Arzneimittelgesetzes, hier § 84 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1, verstanden wird. Zwar wird auch im AMG eine Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation grundsätzlich als Fehlgebrauch eingestuft; hier verweise ich auf die entsprechenden Kommentare zum Arzneimittelrecht. Etwas anderes gilt allerdings, wenn durch Wissenschaft und Praxis die zusätzliche Indikation als dem Stand des Wissens entsprechend eingeordnet wird. Quelle hierfür wäre Kloesel/Cyran, *Arzneimittelrecht – Kommentar*, Band IV, § 84.

Wenn man sich auf den Standpunkt stellen würde, dass die Behandlung von AKS/STEMI-Patienten mit Clopidogrel bei PCI einen Off-Label-Gebrauch darstelle, so liegt jedenfalls aus unserer Sicht hier ein solcher Sonderfall des bestimmungsgemäßen Gebrauchs vor. Die DGK-Leitlinien empfehlen den Einsatz sowohl bei STEMI, Non-STEMI als auch UA über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dieser Einsatz wird damit auch in Deutschland als Therapiestandard definiert. Somit wird die Behandlung aller Entitäten des AKS/STEMI mit Clopidogrel aus unserer Sicht durch Wissenschaft und Praxis als dem Stand des Wissens entsprechend eingeordnet. Daher sehen wir den Einsatz von Clopidogrel in diesem Kontext auch als bestimmungsgemäßen Gebrauch im Sinne des AMG.

Jetzt ist die Frage, ob man das sozialrechtlich auch so einordnen kann. Diese Frage überschreitet an der Stelle allerdings meine persönliche Kompetenz.

Wir sehen hier den bestimmungsgemäßen Gebrauch und deswegen möglicherweise auch einen Ausnahmegrund von der Regelung der Verfahrensordnung, dass grundsätzlich die Zulassung für das Anwendungsgebiet vorzuliegen habe. Ich betone noch einmal: Es geht primär um die Frage der Verbesserung der Ist-Versorgung, die wir in Deutschland haben, und nicht um die Verbesserung einer möglicherweise wünschenswerten Welt, die wir so in den zweckmäßigen Vergleichstherapien in praxi nicht wiederfinden.

Würde im Bereich der STEMI-Population durch die Bank „kein Zusatznutzen“ für unser Produkt stehenbleiben, so hätte das mutmaßlich zur Folge, dass der bisherige Therapiestandard aus Praxis und Wissenschaft, also das Clopidogrel, weiterhin breit eingesetzt wird, obwohl wir eigent-

lich genau wissen, dass das Produkt, das wir anbieten, mehr Todesfälle verhindern hilft als das Clopidogrel. Ich glaube, das darf man bei der Diskussion nicht ganz ausblenden.

So viel zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wenn es für Sie in Ordnung ist, würde ich jetzt mit Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens fortfahren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, in Ordnung.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Wenn man trotz der Stellungnahmen, des Vortrags und des Dossiers dabei bliebe, dass Prasugrel dieser Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten bliebe – ich spreche bewusst im Konjunktiv –, wären drei Themenkreise zu behandeln, die in der bisherigen Bewertung nicht ausreichend Berücksichtigung finden: erstens die Studienlage, zweitens der indirekte Vergleich und drittens die Unterschiede in der Fachinformation, also im Label von Prasugrel.

Zunächst einmal zur Studienlage. Wir sind mit unserem Produkt in der Lage, für die Gesamtpopulation einen Mortalitätsvorteil aufzuzeigen. Er wurde in der STEMI- und damit auch in der STEMI/PCI-Subgruppe bestätigt, wenn man sie separat nimmt, während für Prasugrel weder in der Gesamtpopulation der TRITON-Studie noch in der STEMI/PCI-Subgruppe ein Mortalitätsvorteil gezeigt werden konnte. Die entsprechende NNT, die eben genannt wurde, bezieht sich also mit Sicherheit nicht auf die Mortalität, sondern auf einen anderen Studienendpunkt. Ich möchte noch einmal betonen: Unser Arzneimittel ist das erste, welches in den breiten Gruppen und den Subgruppen, also STEMI, Non-STEMI und UA, einen Gesamtmortalitätsvorteil zeigen konnte.

Leider hat das IQWiG die von uns vorgelegten Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Ticagrelor und Prasugrel in STEMI/PCI verworfen. Hier sehen wir – durch die Vermeidung schwerer Blutungsereignisse – in Anlehnung an die Rechtsverordnung jedoch weiterhin einen Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen, da aus unserer Sicht eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegeben ist. Im indirekten Vergleich konnten wir zeigen, dass schwere Blutungsereignisse, die CABG-bezogen sind, um 85 Prozent reduziert wurden. Also 85 Prozent relative Risikoreduktion!

Es gibt auch die Fragestellung, welche Populationen mit welcher im indirekten Vergleich verglichen werden. Diese Diskussion hat das IQWiG geführt. Es gibt natürlich Unterschiede in den beiden Populationen, die in die TRITON- und in die PLATO-Studie eingeschlossen wurden. Wir gehen aber nicht davon aus, dass die Unterschiede dazu führen, dass die Risikoreduktion um 85 Prozent hinsichtlich schwerer Blutungsereignisse dadurch vollständig aufgehoben wird. An der Stelle möchte ich auch noch einmal betonen, dass ein Datenvergleich, wie ihn das IQWiG idealiter von uns verlangt bzw. als wünschenswert erachtet hat, von uns gar nicht erbracht werden kann. Das würde nämlich bedeuten, dass wir sozusagen eins zu eins Zugriff auf die Originaldaten meines Sitznachbarn von Daiichi Sankyo haben müssten. Das ist allein aus wettbewerbsrechtlichen Gründen schwierig zu gewährleisten. Die Anforderungen, die das IQWiG hier an den indirekten Vergleich stellt, sind in diesem Falle schlichtweg nicht zu erfüllen.

Der eine Punkt war die Studienlage, der zweite der geforderte indirekte Vergleich. Hierzu kann Frau Pahor sicherlich in der Diskussion noch viel versierter, als ich es tun kann, ergänzen, wenn Fragen da sein sollten. Der dritte Punkt ist die Frage der unterschiedlichen Labels:

Der Einsatz von Prasugrel erfährt erhebliche Einschränkungen bei bestimmten Patientengruppen, nämlich bei jenen Patienten, die über 75 Jahre alt sind, bei jenen, die weniger als 60 kg wiegen, und schließlich bei jenen, die einen Schlaganfall oder eine TIA in der Krankengeschichte hatten. Das wird auch von drei Institutionen entsprechend vermerkt und festgestellt:

Einmal definiert das IQWiG selber im Bericht zu Prasugrel ausdrücklich die Zulassungspopulation und schließt eben diese drei genannten Patientengruppen aus. Jetzt aber, einen Monat

später, bezieht das IQWiG eine andere Position und sagt, für diese sei es doch zugelassen. Ich halte das für nicht ganz widerspruchsfrei.

Zweitens gibt es einen Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschusses, gemäß dem der Einsatz von Prasugrel bei Patienten über 75 Jahre, unter 60 kg, mit TIA oder Schlaganfall in der Krankengeschichte in der Regel unzweckmäßig und unwirtschaftlich ist.

Als dritte Institution ist die europäische Zulassungsbehörde zu nennen: Sie hat noch einmal explizit Daten vom Hersteller für diese Patientenpopulationen verlangt, weil gemäß dem, was der Zulassungstext und die Fachinformation dazu sagen, die Daten auf Basis von Pharmakodynamik und -kinetik extrapoliert worden sind.

Ich glaube, es ist an dieser Stelle nicht primär Aufgabe des IQWiG bei einer vergleichenden Bewertung zu fragen, welchen Zusatznutzen diesem Faktor beigemessen wird. Rein von der Methodik ist ja das IQWiG so aufgestellt, auf Basis von klinischen Studiendaten Vergleiche anzustellen. Ich glaube, es ist eher Aufgabe dieses Gremiums, darüber zu entscheiden, was ein solcher deutlicher Unterschied hinsichtlich der Abdeckung von Populationen bedeutet. Ungefähr 40 Prozent der betroffenen Patienten in Deutschland haben nämlich STEMI/PCI und können de facto aus Sicht des G-BA aufgrund von Unwirtschaftlichkeit und Unzweckmäßigkeit im Regelfall nicht mit Prasugrel behandelt werden.

Wir können mit unserer Zulassung diese Patientenpopulation erreichen und abdecken. Damit wäre – wenn man im Konstrukt des G-BA zu den Zulassungen bleibt – Ticagrelor aus Sicht des G-BA der erste orale Plättchenaggregationshemmer, dem man dieser Patientengruppe überhaupt zuführen kann. Aus unserer Sicht entspricht das auf jedem Fall auch einem gewissen Solistenstatus, der in der jetzigen Bewertung keinen Niederschlag findet. Wenn es dabei bliebe, dass Prasugrel die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, wäre das ein wichtiger Punkt, der auch noch einmal in die Bewertung einfließen sollte.

Noch einmal: Es geht rein um die vergleichende Bewertung zu Prasugrel. Hierbei hat dieses Gremium Ermessensspielraum. Wir können nur vortragen, wie die Datenlage ist und wie die Label aussehen. Aus unserer Sicht gibt es schon einen klaren Nutzen für unser Produkt im Vergleich zu Prasugrel, insbesondere, wenn man sich die genannten Praxiseinschränkungen vor Augen führt.

Das unsererseits zu dieser Subgruppe hinsichtlich Vergleichstherapie, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich frage erst einmal die anderen Hersteller. Ich nehme an, dass Herr Dr. Höhne von Daiichi Sankyo dazu etwas sagen will und muss.

Herr Dr. Höhne (Daiichi Sankyo):

Das tue ich doch gerne. Danke für das Wort. – Ich möchte meinem Nachbarn gerne Recht geben. Es ist durchaus schwierig, einen indirekten Vergleich zwischen den zwei Substanzen zu machen.

Grundlegend ist für mich natürlich die Frage: Was vergleichen wir womit? Dass wir die Population im Speziellen nehmen, finde ich sehr logisch. Ich finde auch den Ansatz des IQWiG, das zu stratifizieren, per se einen sehr interessanten und guten Ansatz, um mögliche Confounder, die durch eine weiterführende Intervention bedingt sein könnten, einfach zu identifizieren. Aber nichtsdestotrotz müssen wir uns auch noch einmal die Populationen und auch die Verhältnisse anschauen.

Die CABG-, die Bypass-Patienten machen in TRITON 1 Prozent der ganzen Population aus, weil diese Studie auf PCI-Patienten ausgerichtet ist. Bei PLATO reden wir von 10 Prozent. Das müsste man bei einem indirekten Vergleich und, wenn man sich die Daten per se anschaut, einfach im Hinterkopf behalten. Das könnte vielleicht auch der Hintergrund sein, weshalb wir bei CABG-Blutungen divergierende Ergebnisse haben. Diese schlagen sich dann auch wieder in den

gesamten Blutungskomplikationen nieder, wobei CABG- und Non-CABG-Blutungen in PLATO zusammengezählt worden sind, während bei uns in der TRITON-Studie primär die nicht CABG-related, Bypass-bedingten Blutungen aufgeführt sind. Stellt man die Zahlen beider Studien gegenüber, ergibt sich dieses Bild: 2,6 Prozent Non-CABG-Blutungen bei Ticagrelor versus 2,2 Prozent bei TRITON sind äquivalent im Vergleich zu 1,8 bzw. 2,2 unter Clopidogrel.

Das führt mich gleich weiter zu dem Nebenwirkungsprofil und den Therapieeinschränkungen. Das sehe ich per se nicht so wie der Kollege. Es gibt Warnhinweise für Patienten, die über 75 Jahre alt sind und untergewichtig sind. Auf Basis bestimmter pharmakodynamischer Modelle wurde angeraten, dass diese Patienten mit 5 mg in der Haltephase therapiert werden. Wenn man sich die Daten explizit anschaut, auch auf der FDA-Homepage, sieht man, dass in den ersten 30 Tagen kein Unterschied hinsichtlich der Blutungsinzidenz zu denen, die, wie schon gesagt, nicht-bypassassoziiert sind, zu finden ist. So viel zur Thematik Warnhinweise.

Zurückblickend auf die Fachinformation von Ticagrelor: Auch hier gibt es natürlich Erkenntnisse aus der PLATO-Studie, die sich in der Fachinformation niederschlagen. Ich würde bitten, dass man darauf achtet und auch Ärzte befragt, ob sie sich die Nebenwirkungen und die Interaktionen anschauen.

So viel von meiner Seite.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Gibt es Stellungnahmen weiterer Firmen? – Ja. Herr Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Ich kann nur unterstützen, dass Clopidogrel, wie Herr Runge gesagt hat, sicherlich einen festen Stellenwert in den Leitlinien hat. Ich kann auch gut seine Argumentation nachvollziehen, was den bestimmungsgemäßen Gebrauch betrifft. Die unterschiedlichen Fachinformationen sind einfach Folge der Historie der Generikazulassung. Da sind ja einige mit anderen Salzformen nur in der CAPRIE-Indikation gekommen und die Originalsalzform hatte nachher die volle Indikation, also einschließlich akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt. Da kann ich Herrn Runge unterstützen.

Ich weiß allerdings nicht, wann wir auf den eingangs angesprochenen Punkt kommen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Dosierung von Clopidogrel. Im Bereich Stenting und Herzinfarkt spielt es natürlich schon eine erhebliche Rolle, wie und wann die Patienten vorbehandelt worden sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Frau Dr. Manning.

Frau Dr. Manning (Lilly Deutschland):

Ich würde gerne unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Wahl von Prasugrel als zweckmäßiger Vergleichstherapie noch einmal bekräftigen, dass wir Prasugrel durchaus in der Subpopulation STEMI/PCI als medizinisch anerkannte Therapie sehen. Wir würden daraus auch Konsequenzen für Prasugrel ableiten, was die Notwendigkeit weiterer Wertungen angeht, und fragen uns, ob es logisch ist, der allgemein anerkannten Therapie folgend, hier noch weitere Bewertungen durchzuführen. Das sehen wir – das möchten wir betonen – nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie sehen keine Notwendigkeit weiterer Bewertungen?

Frau Dr. Manning (Lilly Deutschland):

Genau, wir sehen keine Notwendigkeit in dieser Subpopulation.

Ich möchte außerdem betonen, dass uns zumindest nicht bekannt ist, dass sich irgendetwas an der Sicht der Dinge geändert hat, dass die Zulassungspopulation für Prasugrel bereinigt ist um die Altersgrenze 75 Jahre, Gewichtsgrenze 60 Kilo und Kontraindikation Schlaganfall oder TIA in

der Anamnese. Wir gehen nach wie vor davon aus und sehen das auch so, dass das die Zulassungspopulation ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal: Die Zulassungspopulation, ist das die gesamte oder die bereinigte?

Frau Dr. Manning (Lilly Deutschland):

Nein, die bereinigte Population, in Bestätigung der Sichtweise des IQWiG.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Jetzt Herr Ruof, bitte.

Herr Dr. Ruof (Roche Pharma):

Für unser Unternehmen stellt sich natürlich auch die Frage nach zweckmäßiger Vergleichstherapie und nach der Therapierealität. Diese ist schwierig zu ignorieren – das hat Herr Runge sehr schön gesagt – angesichts einer Realität von 80 Prozent Clopidogrel-therapierter Patienten. Das ist verfahrensmäßig für uns das größte Problem: Die Therapierealität im Markt, sage ich mal, muss bei der Wahl der patientenrelevanten, zweckmäßigen Vergleichstherapie mitberücksichtigt werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das wird vom Bundesausschuss ja zu entscheiden sein. Dass das in der Tat einer der Haupteinwände ist, ist bekannt. Damit müssen wir natürlich umgehen. Aber das ist eine Entscheidung, die wir dann halt treffen müssen.

Jetzt frage ich den vfa? – Keine Stellungnahme. AKdÄ?

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Noch einmal zur Zulassung von Clopidogrel bei STEMI, der mit PCI behandelt wird. Die fehlende Zulassung hat ja Hintergründe. Es gibt tatsächlich keine Studien, die den Nutzen von Clopidogrel bei Patienten mit STEMI, die mit einer PCI behandelt werden, belegen. Das ist einfach Fakt. Dass es Eingang in die Praxis, in die Leitlinien gefunden hat, ist eine andere Sache. Man kann es sicherlich sehr kritisch sehen, wie das gekommen ist und sich so hält.

Ich habe mit der gewählten Vergleichstherapie Prasugrel meine Probleme. Ich glaube, da ist eine gewisse Paradoxie vorhanden. Prasugrel ist genau bei dieser Indikation mit Clopidogrel verglichen worden. Es gibt keine andere Studie, die Nutzen oder Zusatznutzen, wie immer man das in diesem Fall bezeichnen will, für Prasugrel gezeigt hat. Wenn jetzt Prasugrel als zweckmäßige Vergleichstherapie nur wegen der Zulassung, die es dafür hat, für Ticagrelor bei Patienten mit STEMI, die mit PCI behandelt werden, gewählt wird, sehe ich darin einen Kreisschluss, der nicht ganz schlüssig ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Die Stellungnahmeberechtigten habe ich jetzt gehört. Frau Grell hatte sich als erste gemeldet, dann Frau Steiner.

Frau Dr. Grell:

Das Statement von Roche verwirrt mich. Wenn Sie sagen, dass dafür, dass die Mehrzahl bzw. ein erheblicher Anteil der Patienten mit Ihren Produkten behandelt wird, gar keine Zulassung besteht, frage ich: Was macht Roche, um diese Lücke zu schließen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Die Frage geht letztlich an alle Hersteller, ob sie für diese Indikation nicht die Zulassung erweitern müssten, statt das einfach über Off-Label-Use laufen zu lassen. Ich weiß nicht, ob Sie darauf antworten wollen? – Gerne, Herr Ruof.

Herr Dr. Ruof (Roche Pharma):

Die Aussage ist zunächst einmal ganz klar, dass wir in keiner Weise irgendwie unterstützend im Markt tätig sein dürfen, können und wollen. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist, dass sich die Therapierealität doch irgendwie in den Überlegungen, die es gibt, abbilden muss. Ob das jetzt gerechtfertigt ist, ob die Leitlinien in der Form korrekt sind oder nicht, ist zu hinterfragen. Aber die Therapierealität ist zu berücksichtigen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Ich habe eine Nachfrage an Herrn Runge bezüglich der Größe der Patientenpopulation, für die Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht geeignet halten. Sie haben von 40 Prozent gesprochen. Können Sie das noch einmal differenzieren, vor allem nach Alter und Gewicht?

Die zweite Frage: Auf welcher Datengrundlage kommen Sie zu dieser Zahl?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist eine interessante Frage: Wo ist die Sonderstellung bezüglich des Labels?

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Es gibt im Prinzip zwei Quellen, auf die wir uns stützen. Die eine Quelle sind die GKV-Abrechnungsdaten. Wir haben uns – das ragt ja jetzt ein bisschen in die Frage hinein, wie groß die Patientengruppen sind – aufgrund von Abrechnungsdaten einer großen gesetzlichen Krankenversicherung die Altersverteilung angeschaut. Da sehen wir, dass 37 Prozent der Patienten, wenn ich mich richtig erinnere – es steht auch in der Stellungnahme –, über 75 Jahre alt sind. Dann sehen wir, dass von den Patienten aus der PLATO-Studie etwa 6 Prozent leichter als 60 kg waren. Das sind im Prinzip die einzigen beiden Quellen, die wir hatten.

Aus Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen können Sie natürlich weder Krankheitsverlauf noch persönliche Daten wie Gewicht entnehmen. Wir sind sozusagen auf diesem Wege zu einer Schätzung gekommen. Ich glaube, dass ist der beste Weg, um näherungsweise eine Datengrundlage zu erhalten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Paar noch einmal.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Weil Frau Grell ja alle angesprochen hat, wollte auch ich noch einmal etwas dazu sagen. Sie haben natürlich recht, dass man den Off-Label-Use durch entsprechende Studien unterlegen muss, damit man eine Zulassung erhält.

Nur der guten Ordnung halber: Wir haben das beim Clopidogrel intensiv diskutiert. Wir haben umfangreiche Studien zum Stenting auch beim NSTEMI durchgeführt, die vom Ergebnis her klar waren und auch zu der Erwähnung in der Zulassung geführt haben, und haben sie letztlich beim STEMI nicht mehr durchgeführt, weil es uns einfach nicht möglich erschien, das zu tun. Denn einen Stent ohne eine Doppelplättchenhemmung zu belassen und in einer Studie gegen Placebo zu testen, das war über viele Jahre ein Problem und hat dazu geführt, dass wir diese Lücke in der Zulassung haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Bickel.

Frau Bickel:

Ich wollte noch einmal eine Nachfrage stellen an die Firma Lilly. Habe ich Sie wirklich richtig verstanden, dass Sie sagen, dass die Zulassung für alle unter 75-Jahre alten Patienten gilt und alle, die über 75-Jahre alt sind, außerhalb der Zulassung sind?

Frau Dr. Manning (Lilly Deutschland):

Ich habe mich da auf die Sichtweise des IQWiG bezogen und möchte sagen, dass wir diese Sichtweise teilen. Das IQWiG hatte das ja als „Zulassungspopulation“ bezeichnet. Wir sehen es genauso, dass das in diesem Sinne die relevante Population ist. Wir halten also diese Bereinigung durch die Altersgrenze von 75 Jahren und der Gewichtsuntergrenze von 60 kg für sinnvoll und richtig.

(Zuruf: Für Ihr Produkt?)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Für welches Produkt? – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Das war mir schon – –

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Vielleicht gibt es eine kleine Begriffsverwirrung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Zurzeit bin ich total verwirrt. Aber das liegt wohl nur an mir.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Das kann ich vielleicht auflösen. – Man kann den Begriff Zulassungspopulation für die Zulassung von Prasugrel selbst benutzen, und man kann den Begriff Zulassungspopulation für die Beschreibung der Studienpopulation benutzen, also: Welche Population der Studie liegt innerhalb der Zulassung? Es gibt die Möglichkeit, Patienten über 75 Jahre und unter 60 kg mit Prasugrel in einer geringeren Dosis zu behandeln. In dieser Studie ist aber keine geringere Dosis angewandt worden. Das heißt, aus dieser Studie selber muss man die Patienten über 75 Jahre und unter 60 kg ausschließen, weil für diese in der Studie nicht die geringere Dosis angewandt wurde. Deswegen wird der gleiche Begriff für zwei unterschiedliche Situationen verwandt.

Also Prasugrel kann bei den Patienten angewandt werden, und zwar mit geringerer Dosis, aber dazu liegt keine Studie vor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Aber sehen Sie die Zulassung für das Produkt Prasugrel für Patienten über 75 Jahre und unter 60 kg abgedeckt? Das ruft, glaube ich, die Verwirrung hier hervor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Dazu sagt Herr Kaiser Ja. In der Zulassung ist es abgedeckt. Die Firma sagt das wohl auch. Die Firma hat eben auch ausgeführt: Es gibt zwar Warnhinweise, aber unser Produkt ist zugelassen.

Frau Dr. Manning (Lilly Deutschland):

Um das noch einmal klarzustellen: Auch von meiner Seite ein Ja. Sie haben das genauso ausgeführt, wie ich es auch noch einmal sagen wollte. Es ist wichtig, dass in der Studie die Studienpopulation getrennt wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Prasugrel in der Studienpopulation getrennt – richtig, Herr Runge? –, allerdings mit Zulassung auch für die Altersgruppen, für die es in der Studie selber nicht getestet worden ist.

(Unruhe)

– Nicht? – Jetzt erst einmal Herr Runge. Wir wollen ja mit ihm diskutieren, um für unsere Entscheidung eine klare Grundlage zu erhalten.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Es gibt drei Punkte.

Erstens. Es gibt eine Zulassung für Prasugrel, zu der die EMA sagt: Warnhinweis bei Patienten über 75 Jahren und unter 60 kg und sozusagen nur unter weiteren Studienauflagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weil nicht Gegenstand der Kalman-Studie.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Genau. Es gibt keine Evidenz oder Daten für die in der Zulassung genannten 5 mg, die für diese Population angewandt werden sollen.

Zweitens. Herr Kaiser hat jetzt unsere Verwirrung ein wenig aufgelöst, wie das IQWiG Zulassungspopulation definiert und wie nicht.

Drittens noch einmal der Hinweis auf den Therapiehinweis: Der G-BA selbst sagt, das ist in der Regel unzweckmäßig und unwirtschaftlich. Uns geht es um die Differenzierung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Höhne.

Herr Dr. Höhne (Daiichi Sankyo):

Den Warnhinweis können wir so bestätigen. Für diese Patienten gibt es ja die 5 mg-Dosierung von Prasugrel in Form von Efient. Diese ist für diese Patientenpopulation auch von der EMA zugelassen und auch hier verfügbar.

Zum Punkt der Definition des IQWiG: Ja, da stimmen wir ebenfalls zu.

Letzter Punkt: Wenn ich mich richtig erinnere, ging es bei dem Therapiehinweis um Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen als Trigger. Darunter fallen natürlich auch die Patienten mit der 10-mg-Dosierung für Efient; bei 5 mg sieht die Thematik entsprechend der Zulassung jedoch anders aus.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber:

Nur noch einmal zum Verständnis: Herr Runge, Sie hatten gesagt, dass Sie die Quantifizierungen „75 Jahre“ und „60 kg“ aus Krankenkassendaten hätten. Ist denn das Körpergewicht Bestandteil der Krankenkassendaten?

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Ich hatte das eben schon einmal angeführt: Die Altersinformation haben wir aus den Abrechnungsdaten der GKV; die Angabe, wie viele Patienten unter 60 kg wiegen, haben wir näherungsweise aus der PLATO-Studie abgeleitet. Das sind die beiden Quellen, die ich eben für diese Bestimmung genannt hatte. Es gibt also keine GKV-Daten, die das Gewicht der Patienten enthalten.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sonst hätten wir jetzt den Datenschutzbeauftragten benachrichtigen müssen. Das brauchen wir jetzt natürlich nicht. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Herr Runge, Sie sagten vorhin, auch in der Gebrauchsinformation von Stents wird auf Clopidogrel verwiesen. Können Sie eine Studie eines Medizinprodukteherstellers benennen, der diese Gebrauchsanweisung verifiziert, oder haben wir hier den gleichen Effekt, der eben schon einmal beschrieben wurde: Weil wir sehr viele Katheterlabore haben, haben wir auch viele Katheter? Wir haben ein Arzneimittel, und deshalb setzen wir es ein?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Runge, noch einmal.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Ich glaube, Herr Professor Paar rührt sich schon. Er kann es wohl am besten beantworten.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Wir haben im Prinzip natürlich das gleiche Phänomen. Das Ganze hat nun einmal eine Geschichte. Irgendwann ist das Stenting begonnen worden, und man hat es mit Aspirin alleine versucht. Mit dem Vorläuferpräparat von Clopidogrel hat man dieses Stenting überhaupt erst möglich machen können, weil die ersten Stents sofort zugegangen sind. Das war eben eine Situation, wo sich etwas sozusagen aus dem Tierlabor heraus in die Klinik entwickelt hat. Deswegen hat man hier nicht die Situation wie bei anderen Arzneimitteln. Es wurden eben keine großen RCTs in der Stenting-Phase durchgeführt. Der Grund ist, dass das letztendlich keiner ohne Doppelplättchenhemmung machen würde. Das haben wir ausführlich in unserem Nutzenbewertungsverfahren vorgetragen. Ich kann Ihnen nur Recht geben, dass das nicht befriedigend ist im Hinblick auf evidenzbasierte Medizindefinitionen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Herr Runge, ich habe trotzdem noch einmal eine Nachfrage. Sie haben gesagt, dass die Hersteller von Stents das machen würden. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, haben Sie die Gebrauchsinformation von zwei beschichteten Stents eingereicht. Was ist mit Bare-Metal-Stents?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

In der Fachinformation der Bare-Metal-Stents steht ja drin, dass mindestens vier Wochen eine duale Plättchenhemmung gegeben werden muss. Natürlich steht aber auch in den relevanten europäischen und deutschen Revascularization-Guidelines ganz klar, dass unabhängig davon, welche Art von Stent der Patient bekommen hat, es zwölf Monate duale Plättchenhemmung geben muss.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Wir haben uns vor einiger Zeit auch die Produktinformationen von mehreren Bare-Metal-Stents angeschaut und darin sehr unterschiedliche Aussagen gefunden. Deshalb möchte ich Sie bitten, konkret zu benennen, welchen Hersteller Sie meinen und worauf Sie sich da beziehen.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die Information müsste ich Ihnen nachreichen. Ich habe sie nicht verfügbar. Sorry.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Schaaber.

Herr Schaaber:

Ich habe zwei Fragen. Die eine richtet sich an Astra Zeneca und die AKdÄ. Es wurde ja gesagt, wenn Clopidogrel doch als Vergleich gewählt würde, dann würde wieder relevant – das wurde ja auch vom Vertreter von Sanofi gesagt –, dass in der PLATO-Studie möglicherweise die Vortherapie nicht optimal gewesen ist. Darauf haben Sie noch nicht so richtig geantwortet. Hierzu würde ich gerne Ihre Einschätzung hören.

Zweite Frage: Sie haben eben erwähnt, dass bestimmte Vergleiche, in diesem Fall zu Prasugrel, schwierig wären, weil Sie dazu nicht genug Daten aus den Studien der Konkurrenz bekommen. Das macht natürlich unsere Bewertung letztlich extrem schwierig. Sie sagen, das ginge aus Wettbewerbsgründen nicht. Wäre es dann aus Ihrer Sicht sinnvoll, dass der G-BA und andere für eine Gesetzesänderung sorgen, damit die Bewertung besser möglich wird? Das ginge natürlich nur, wenn es alle machen müssten.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Vielen Dank, Herr Schaaber. Der zweite Punkt überrascht mich nicht, ist aber nicht Gegenstand der Diskussion in diesem Verfahren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist richtig.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Die Frage hinsichtlich der Loading Dose kann wohl am besten Frau Pahor beantworten.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Wie vorhin erwähnt, haben 50 Prozent der Patienten schon eine Loading Dose bekommen, bevor sie überhaupt in die Studie aufgenommen wurden. Bei den STEMI-Patienten ist die schnelle Gabe besonders wichtig. Diese Patienten haben eine ST-Streckenhebung, werden vielfach schon im Wagen vorgeladet und gehen dann direkt in ein Katheterlabor. Da ist die Zeit ein entscheidender Faktor und häufig kürzer, als nötig ist, damit Clopidogrel eine regelrechte Wirksamkeit entfalten kann. Circa 35 Prozent der Patienten in dieser Subgruppe haben eine Loading Dose in Höhe von 600 mg Clopidogrel bekommen. Das ist der Versuch, die Wirksamkeit schneller mit Clopidogrel zu entwickeln.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ist die Frage beantwortet, Herr Schaaber?

Herr Schaaber:

Nein. – Verstehe ich das richtig, dass Sie sagen, dass das keinen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt habe? Ich habe das eben von anderer Seite anders gehört.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Sagen wir es einmal so: Es war nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben. Die Patienten wurden so behandelt, wie sie auch im realen Leben behandelt werden. Wenn sie im Notarztwagen

geloadet wurden, wurden sie da geloadet. Wenn sie nicht geloadet wurden, weil das nicht üblich war, dann wurden sie eben nicht dort, sondern erst in der Klinik geloadet. Natürlich macht das einen Unterschied. Aber das können wir an dieser Stelle nicht beheben. So wird nämlich in der Wirklichkeit verfahren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Wenn noch eine Frage zu diesem Punkt ist, stelle ich meine erst einmal zurück.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch eine Antwort, Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Zunächst einmal muss ich sagen, dass ich das völlig verstehen kann. Meine Frage stellt daher keine Kritik dar, sondern entspringt der Neugierde: Wie sieht denn die Subgruppenanalyse von denjenigen aus, die so geloadet worden sind, wie man sich das beim Einsatz von Clopidogrel wünschen würde? Diese Frage kann man sicherlich beantworten.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Die entsprechenden Daten stehen dem G-BA zur Verfügung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Nahnauer.

(Herr Schaaber: Ich hatte noch um eine Antwort von der AKdÄ gebeten!)

– Zur ersten oder zur zweiten Frage?

Herr Schaaber:

Zur ersten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Okay, zur ersten. Die zweite Frage ist in der Tat nicht Gegenstand der Anhörung.

Herr Schaaber:

Ich habe das Thema nicht aufgebracht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, ja. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Ich habe die Frage nicht an mich gerichtet verstanden. Ich kann, glaube ich, dazu auch nichts sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, danke. – Dann Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Herr Paar, Sie hatten eben einen schönen Geschichtsexkurs gemacht. Darf ich die Dauer der Behandlung von zwölf Monaten auch im Zusammenhang mit diesem Geschichtsverlauf sehen?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Nein, das dürfen Sie nicht, weil die Dauer von zwölf Monaten nicht allein etwas mit Stenting-Studien zu tun hat, sondern auch mit Studien, bei denen noch nicht in so großem Umfang

gestentet wurde. Daher sind die zwölf Monate abgeleitet. Dazu gibt es ja auch eine Nutzenbewertung des IQWiG. Man darf auch nicht vergessen, dass, wenn bei einem akuten Koronarsyndrom eines von drei Gefäßen an einer Stelle gestentet wird, immer noch zwei andere kranke Gefäße da sind und auch das behandelte Gefäß nicht komplett gestentet wurde. Von daher kommen die zwölf Monate.

Ich habe aber darauf aufmerksam machen wollen, dass ein Stent, solange bis er endothelialisiert ist, nicht mit Aspirin alleine aufzuhalten ist. In dem Moment, wo er endothelialisiert ist, reicht offensichtlich für diese Stent-Region eine einfache Plättchenhemmung. Aber bis das passiert ist, reicht sie nicht. Da der Drug-Eluting-Stent länger zur Endothelialisierung braucht als der Bare-Metal-Stent, ist die Dauer auch länger als beim Bare-Metal-Stent. Das ist die Pathophysiologie dahinter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ist Ihre Frage beantwortet, Frau Nahnauer?

Frau Dr. Nahnauer:

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Daran jetzt anschließend vielleicht noch einmal die Frage an die Vertreter von Astra und eigentlich auch Lilly: Wurde denn die Option, dass Sie die ASS-Monotherapie als Komparator in die Studie einführen, mit der EMA diskutiert?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer kann das beantworten? – Frau Manning.

Frau Dr. Manning (Lilly):

Ich kann sagen, dass seinerzeit umgekehrt die Kombination aus Clopidogrel und Aspirin extensiv mit der EMA diskutiert und dann auch akzeptiert wurde, sicherlich vor dem Hintergrund, dass eine Aspirin-Monotherapie aufgrund der Dinge, die wir gerade gehört haben, in dieser Population nach derzeitigen Therapiekriterien unter ethischen Aspekten als sehr fragwürdig anzusehen ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Möchten Sie das ergänzen, Herr Runge? – Nein. Gut, danke.

(Herr Dr. Kaiser (IQWiG): War die Antwort jetzt Ja oder Nein?)

– Ja lautete die Antwort.

Frau Dr. Manning (Lilly):

Im Rahmen der Diskussion, ob Clopidogrel + Aspirin akzeptabel ist, wurde natürlich auch die Alternative diskutiert; diese ist verworfen worden. Die Antwort lautet also: Indirekt wurde es mitdiskutiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Also die Antwort lautet: Es ist mitdiskutiert und abgelehnt worden, und dann man hat sich auf die genannte Kombination verständigt.

(Unruhe)

Wiederholen Sie es doch bitte noch einmal, damit wir das protokollieren können.

Frau Dr. Manning (Lilly):

Die Antwort ist, dass Clopidogrel und Aspirin in der Diskussion mit der EMA als Vergleichstherapie für Prasugrel gewählt wurde. Wir sehen es so, dass dies vor dem Hintergrund der Situation geschah, dass Aspirin-Monotherapie nicht konform mit Therapieleitlinien und dem derzeitigen Stand des Wissens nach Stent-Implantationen ist. Primär diskutiert wurde aber die Gabe von Clopidogrel + Aspirin.

(Herr Dr. Kaiser (IQWiG): Also Nein!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, dann haben wir auch das geklärt.

Jetzt geht es weiter mit der letzten Vergleichsgruppe, Punkt 5:

ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde

Herr Runge, Sie leiten ein.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. – Bezüglich der vorherigen Diskussion möchte ich noch einmal betonen: Hier geht es um die vergleichende Bewertung Ticagrelor vs. Prasugrel. Um diese Diskussion geht es hier in der Anhörung.

Die jetzt aufgerufene Vergleichstherapie besteht in einer Aspirin-Monotherapie. Hierzu nur einige wenige Ausführungen:

Nach Aussage von Frau Pahor handelt es sich bei dieser Gruppe im Prinzip um eine Exotengruppe. Es war auch in der Studie nur ein verschwindend geringer Anteil, die rein einer CABG unterzogen wurden. Ich glaube, die Zahlen bewegten sich im zweistelligen Bereich. Die Leitlinien empfehlen auch dort eine duale Therapie. Die Ironie bei der Wahl dieser Vergleichstherapie ist, dass laut den Ergebnissen der PLATO-Studie die aus dem Gesamtkollektiv, die ein CABG bekommen haben, mit 5 Prozent die höchste absolute Risikoreduktion hatten. Die Ereignisrate in diesem Kollektiv wird so um ungefähr 50 Prozent reduziert.

Es ist nun einmal so, dass wir – entsprechend der Methodik bei indirekten Vergleichen – einfach keinen Brückenkomparator haben und somit diesen indirekten Vergleich gar nicht durchführen konnten. Dementsprechend haben wir zwar berichtet, dass es diese starke absolute Risikoreduktion im Vergleich zu Clopidogrel + ASS gibt – das ist auch mit entsprechenden Daten und Publikationen hinterlegt –, aber wir sind aufgrund der Anforderungen, die an einen indirekten Vergleich gestellt werden, nicht in der Lage, das aus unserer Sicht entsprechend darzustellen. Deswegen haben wir uns hier einer Bewertung enthalten.

Aber noch einmal: Das ist die Ironie der Wahl. Bei diesem Patientengut mit CABG gab es eigentlich den größten Studieneffekt, auch wenn diese Gruppe eine Mischgruppe aus STEMI-, Non-STEMI- und UA-Patienten war.

Mehr kann man an der Stelle nicht sagen. Vielleicht gibt es aber noch Fragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es von den anderen Herstellern dazu noch ergänzende Anmerkungen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Vom vfa? – Keine. AKdÄ auch nicht.

Fragen zu dieser letzten, der sogenannten Exotengruppe? – Das ist nicht der Fall.

Dann müssen wir Ihre Einwände, dass der Vergleich in dieser Gruppe an sich nicht stimmig ist und Sie den gerne auf Clopidogrel + ASS bezogen hätten, entsprechend bewerten.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Genau!

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Danke.

Dann kommen wir zum letzten Punkt, Punkt 6:

Weitere Themen:

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, die durch den G-BA bestimmt wurden
- Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Diese Themen werden insbesondere nachher bei den Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband relevant. Da gibt es offenkundig Lücken, die diese Verhandlungen erschweren würden. Die entsprechenden Unterlagen müssten aber jetzt in der Bewertung miteingefasst werden. Das heißt, wir als G-BA müssen in unserer Nutzenbewertung Aussagen treffen, die dann auch für die weiteren Verhandlungen herangezogen werden können.

Sollen wir das jetzt über Fragen noch einmal an Sie herantragen oder sagen Sie von sich aus etwas dazu? – Erst einmal von sich aus.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Ich würde gerne einige Worte dazu sagen.

Ganz grundsätzlich gilt: Wer bessere Daten hat, möge sie bitte benennen. Ich glaube, das ist eine Aussage, die auch für viele weitere Verfahren relevant sein wird, weil die epidemiologische Ausgangsbasis in Deutschland nicht in allen Therapiegebieten so optimal ist, wie wir uns alle das wünschen.

Ich glaube auch nicht, dass es um Lücken ging, sondern ich habe die IQWiG-Bewertung so verstanden, dass es eher um die Frage geht: Ist das transparent genug hergeleitet worden?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Und plausibel!

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Und plausibel hergeleitet worden. – Wir haben jetzt im Rahmen der Stellungnahme noch einmal komplett beigefügt, wie das Auftrags-Forschungsinstitut die Abrechnungsdaten der GKV analysiert hat. Ich denke, das ist jetzt hinreichend transparent.

Ich möchte aber auch sagen: Das IQWiG kommt nicht zu anderen Größenordnungen. Die Größenordnungen – ich hoffe, dass ich da Herrn Kaiser einigermaßen richtig verstanden habe – scheinen mehr oder minder stimmig. Kritikpunkt am Dossier war die Frage der Herleitung. Wir haben das jetzt noch einmal nachgearbeitet.

Wir haben einerseits die Gesamtzahl der AKS-Population definiert. Das sind nach den Abrechnungsdaten ungefähr 380.000 Patienten. Bei Non-STEMI/UA sind es ungefähr 281.000 Patienten. Bei STEMI gesamt sind es 101.000 Patienten: nämlich bei STEMI/PCI 68.000 Patienten, davon 25.000, die aus unserer Sicht mit Prasugrel nicht zweckmäßig und wirtschaftlich behandelt werden können; bei STEMI medikamentös knapp 26.000 und bei STEMI/CABG knapp 8.000. Das ist die Aufteilung, die wir anhand der Daten, die uns vorliegen, vorgenommen haben. Ich gehe jetzt nicht auf die einzelnen Zahlen ein; das würde eine gewisse Pseudo-Genauigkeit suggerieren.

Andererseits ist allerdings die entscheidende Frage, wie groß das Gesamtkollektiv ist. Wir beziehen uns ja auf ungefähr 215.000 Patienten; 214.050 lautet die genaue Zahl im Dossier. Wir nehmen also an, dass ein großer Teil der AKS-Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder Ähnlichem unserem Produkt nicht zugeführt werden kann. Das war ein weiterer Punkt, den das IQWiG moniert hat. Es hat nämlich gefragt: Ist diese Schätzung, dass das auf 40 Prozent der

Patienten zutrifft, nicht möglicherweise zu hoch, sodass möglicherweise noch viel mehr Patienten theoretisch in den Genuss einer Behandlung kommen könnten?

Wir haben entsprechende Daten nur näherungsweise ermitteln können. In einem ersten Schritt haben wir diejenigen, denen keine Gerinnungshemmer verordnet wurden, ausgeschlossen. Dann haben wir auch diejenigen, von denen wir aufgrund der Abrechnungsziffern und -daten wussten, dass sie eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion haben, herausgenommen. So kommen wir auf den Wert von ungefähr 40 Prozent.

Ich glaube, an diesem Punkt geht es primär um die Frage: Schafft man es irgendwie, sich diesem Gesamtkollektiv zu nähern? Ich glaube, hier liegt eine erste, ganz gute Schätzung vor.

Eine weitere Frage ist: Wie ist die Verteilung der Gruppen untereinander. Auch da haben wir anhand der Abrechnungsdaten aus dem klinischen Bereich geschaut, wie häufig PCI oder anderes vorgenommen wird.

Dieser Punkt ist einfach schwierig. Es ist auch für einen Hersteller schwierig, das zu ergründen. Wir haben auch alle weiteren epidemiologischen Daten, die wir zusätzlich hatten, in das Dossier aufgenommen, sodass sich aus unserer Sicht ein geschlossenes Bild der Größenordnung ergibt, von der man ungefähr ausgehen kann.

Das können wir an dieser Stelle dazu sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es von den anderen Herstellern bessere Daten, andere Daten? – Keine anderen Angaben. Vom vfa? – Bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Den Punkt hatte ich schon am Anfang aufgegriffen, aber ich sehe nun, dass er am Ende der Tagesordnung steht. Ich möchte der Argumentation des Herstellers beipflichten. Das Problem ist nun einmal, dass in Deutschland epidemiologische Daten nicht immer in guter Qualität und Güte erhältlich sind. Es gibt ja die klassische Frage: Weiß jemand, wie viele Patienten mit Typ-II-Diabetes in Deutschland herumlaufen? – Das weiß keiner so genau. Und genauso wird es in anderen Indikationsgebieten auch sein.

Ich denke aber, es gibt jemanden, der solche Daten hat oder sie zumindest durch Auswertung gewinnen kann. Das ist einer der Verhandlungspartner bei den späteren Verhandlungen. Das heißt, die Leistungsdaten liegen auf der einen Seite vor. Man muss sich hier Lösungsansätze überlegen, um sichere Angaben zu gewinnen, zumindest in der Zukunft.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wobei das mit den Leistungsdaten so eine Sache ist. Das sind zum Teil Falldaten. Da verbergen sich hinter einem Patienten vielleicht drei oder vier Fälle. Und es sind Abrechnungsdaten: Dahinter verbergen sich auch Abrechnungsdiagnosen.

Das ist ja das Problem, dass wir in Deutschland zwar viele Daten haben, aber bezogen auf die Zahl der wirklichen Patienten wenig wissen, weil im GKV-System Fälle abgerechnet werden und die Fälle nicht personenbezogen sind, sodass wir von daher die GKV-Daten für solche Zwecke kaum verwenden können.

Noch einmal, bitte schön.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Wenn Sie mir einen Gegenkommentar erlauben: Ich stimme Ihnen zu, dass es schwierig ist. Aber man kann daraus den Unternehmen keinen Strick drehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das habe ich auch nicht behauptet. Ich habe nur gesagt, dass Ihre Aussage, dass die GKV Daten habe, zumindest in dieser Schärfe nicht stimmt.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich habe Ihnen das auch nicht in den Mund gelegt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Okay.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Darf ich vielleicht kurz darauf eingehen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Wir fühlen uns nicht gestrickt. Die Doppelung, die Sie angeführt haben, ist so nicht ganz richtig, weil man sich schon den Verlauf einer Kohorte anschauen kann und daraus ableiten kann, ob ein Patient mehrere Ereignisse hatte oder nicht. Das ist nicht die Quelle der Doppelzählungen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Da muss man aber schon nachforschen, aber okay. Ich will jetzt dazu keine große Diskussion.

Sie sagen jedenfalls: Bessere Daten haben wir nicht. Wer bessere Daten hat, möge diese einbringen. – Das würde dann bedeuten, dass die GKV in den weiteren Verhandlungen auf diese Daten angewiesen ist bzw. weitere Daten, sofern sie solche hat, in die Verhandlungen einbringen könnte.

Jetzt frage ich noch AKdÄ: Wollen Sie sich noch zu diesem Punkt äußern? – Nein. Dann stelle ich das hier zur Diskussion. Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Herr Runge, ich weiß nicht, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie hatten unter Tagesordnungspunkt 1 gesagt, dass es sich um eine sehr praxisrelevante Studie handele, und haben sie unter diesem Aspekt auch sehr gelobt. Sie haben gesagt, dass nur 0,7 Prozent der Patienten nicht in die Studie aufgenommen wurden. Wenn das so praxisnah ist, dann können wir doch nur 1 Prozent der entsprechenden Patienten in Deutschland nicht behandeln. Oder habe ich Sie da völlig falsch verstanden?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Ich glaube, es gibt viele Gründe, warum ein Patient, der ACS hat, keine duale Plättchenhemmung bekommen sollte. Einer der häufigsten ist eine dauerhafte Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Alle Fälle, bei denen ein Patient eine duale Plättchenhemmung nicht bekommen sollte, wurden letztendlich aus diesen Zahlen ausgeschlossen.

Frau Dr. Grell:

Sie würden es jetzt also zurücknehmen, dass es sich um eine so praxisnahe Studie handelt. Das widerspricht sich.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Nein, ich würde sagen, die PLATO-Studie war nur eine duale Plättchenhemmungsstudie und nicht eine für alle ACS-Patienten, also nicht für die Patientenpopulation, die zwar ACS hat, aber keine duale Plättchenhemmung bekommen kann, weil das Blutungsrisiko zu hoch ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Ich habe einige Nachfragen zu dem, was Sie nachgereicht haben.

Ich stimme Ihrer Feststellung zu, dass wir bezüglich der Gesamtmenge der Patienten mit akutem Koronarsyndrom ungefähr in einem gemeinsamen Korridor liegen, weil wir auch bei den verschiedenen zugrunde liegenden Daten, die Sie dargestellt haben, etwa in einem gleichen Korridor landen. Eine gewisse Ungenauigkeit kann man möglicherweise in diesem Bereich akzeptieren, weil die Daten deutlich besser sind.

Es gibt aber zwei große Probleme, die Sie meines Erachtens mit Ihrer Stellungnahme nicht gelöst haben.

Das eine Problem ist der von Ihnen vorgenommene Abzug von 40 Prozent der Patienten. In Ihrer Stellungnahme haben Sie gesagt, dass IQWiG habe keinen Gegenvorschlag gemacht, deshalb bleiben wir dabei. Das ist aus meiner Sicht natürlich ein bisschen wenig, zumal wir auch beschrieben haben, dass Sie die Nebenwirkungen nicht richtig interpretiert haben bzw. Abzüge zu Nebenwirkungen gemacht haben, die so in Ihrer Fachinformation nicht beschrieben sind. Es geht nämlich in der Fachinformation nicht um Niereninsuffizienz, sondern um dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Das ergibt natürlich ganz andere Patientenzahlen.

Das andere Problem ist die Aufteilung zwischen den verschiedenen Interventionen bei STEMI und auch bei den Indikationen NSTEMI und STEMI. Das war in dem Dossier ein Problem. Das sind Sie auf Basis des Datensatzes noch einmal angegangen. Jetzt ergibt sich die paradoxe Situation, dass Sie eine noch viel größere Spannweite haben, weil Sie nun eine Verteilung zwischen den Interventionen bei STEMI, einmal mit Katheter, einmal mit Bypass-Operationen und einmal medizinisch behandelt, vorgenommen haben, die mit dem, was Sie vorher beschrieben haben, gar nichts mehr zu tun hat. Das heißt, man kann nicht hingehen und sagen: Jetzt nehmen wir uns einen Datensatz und nehmen daraus die Zahlen in Kenntnis dessen, dass die unterschiedlichen Datensätze zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen führen können. An dieser Stelle gehört es doch dazu, sich zu fragen – das fehlt sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme –: Was bedeutet eigentlich das unterschiedliche Ergebnis aus unterschiedlichen Datenquellen für die Gesamtaussage? Man kann sich ja nicht einfach einen Datensatz herausuchen. Wenn man einen herausucht, muss man gut begründen, dass ausgerechnet der eine Datensatz der entscheidend richtige, der qualitativ hochwertigste ist. Das haben Sie weder im Dossier noch jetzt gemacht.

Also: Wie erklären Sie sich jetzt diese erhebliche Diskrepanz bezüglich der Zusammensetzung von Patienten, die medikamentös behandelt werden, und Patienten, die mit einem Katheter behandelt werden, zwischen der neuen Analyse und den früheren Angaben im Dossier?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Runge.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Um vielleicht einige Punkte vorab dazu zu sagen: Uns ist sehr klar, dass die Datenlage dürftig ist. Das habe ich, wie ich glaube, eingangs auch klargemacht. Ich glaube, auch wir als Unternehmen, wenn wir das einmal etwas vorspulen und uns fragen, welche Patientenzahlen im Beschluss stehen werden, müssen zugeben: Wir können es selber schwer einschätzen, ob das die richtige Zahl ist. Wir haben eine Näherung versucht. Sie haben viele der Unzulänglichkeiten benannt. Wir sehen die auch. Natürlich ist die Datenlage, die wir haben, dürftig. Wir haben sehr genau beschrieben – das IGES-Institut hat ja diese Auswertung gemacht –, auf Basis welcher Grundlagen und Kodierungen wir zu verschiedenen Untergruppenauswertungen kommen. Diese haben wir im ersten Aufschlag so nicht gemacht, sondern die wurden, wenn ich das richtig erinnere, aus der PLATO-Studie abgeleitet und eben nicht aus den GKV-Abrechnungsdaten.

Wir sind hier in dem Dilemma – das ist sozusagen die Diskrepanz, die Sie ansprachen –, dass wir Ihnen schlichtweg keine Lösung anbieten können. Umgekehrt werden wir es schwer haben, Argumente zu finden, wenn Sie auf einem anderen Weg zu einem anderen Ergebnis kommen. Wichtig ist doch, dass wir ungefähr eine Vorstellung davon haben, auf wie viele Fälle das unge-

fähr zutrifft. Das ist ein wesentlicher Punkt und da sind wir, wie ich glaube, auf einem ganz guten Weg. Sie haben das ja selber auch ausgeführt.

Ich weiß nicht, wie relevant die Frage für den weiteren Verlauf sein wird, ob die Verteilung zwischen der einen und der anderen Gruppe um 5 Prozent variiert. Wir treten ja hier noch nicht in Verhandlungen ein, sondern hier geht es um die Frage, was man anhand der Datenlage vorbringen kann. Wir haben klargemacht, wozu wir aufgrund der Daten, die uns zugänglich sind, in der Lage sind.

Noch einmal: Auch wir wissen, dass es keine große solide epidemiologische Studie ist, die mit viel Aufwand in einem großen Kollektiv in Deutschland durchgeführt wurde. Eine solche gibt es einfach nicht. Das wird sicherlich nicht nur in diesem Verfahren ein großer Diskussionspunkt sein, sondern auch in den weiteren Verfahren.

Wir haben den Weg über die Abrechnungsdaten gewählt, weil wir der Auffassung sind, dass diese in etwa das widerspiegeln, was an Leistung und auch an Fällen dokumentiert ist. Gibt es Unschärfen bei der ICD-10-Kodierung? Natürlich gibt es die. Gibt es Unschärfen bei der Kodierung von OPS-Codes im stationären Bereich? Natürlich gibt es die. Das muss man einfach zur Kenntnis nehmen. Ich glaube, Sie wissen mindestens genauso gut wie wir, dass es einfach schwierig ist, das zu trennen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Sie hatten ja in Ihrem Statement und auch jetzt noch einmal den allgemeinen Punkt hervorgehoben, auch wenn wir uns eigentlich auf Ticagrelor beziehen wollten. Aber vielleicht könnte man folgende Message mit nach Hause nehmen: Es wäre wichtig, dann tatsächlich auch Unsicherheit zu adressieren und eben die Unsicherheit im Endergebnis zu beschreiben, statt zu versuchen, pseudogenau aus einer Quelle eine konkrete Zahl anzugeben. Statt Unsicherheit nur zu adressieren, indem man sagt, es gibt x Quellen, die unterschiedliche Dinge zeigen, und am Ende dann zu sagen: „Deswegen kommen wir zu der einen Zahl x“, sollte man besser sagen: „Die Ergebnisse liegen in einem Korridor von ... bis.“ Das wäre ein adäquater Umgang.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Gut, nur Korridore. Das ist ein gutes Entwicklungsfeedback. Das nehme ich gerne mit. Wir haben in der Stellungnahme versucht, es etwas deutlicher zu fassen, wo die Problempunkte sind. Auflösen können wir sie aber nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Wenn ich mich richtig entsinne, haben Sie Re-Behandlungen ausgeschlossen. Diese müssten meines Erachtens aber hereingerechnet werden. Sie haben selber ausgeführt, dass Herzinfarkt-überlebende eine relativ gute Langzeitüberlebensprognose haben. Von daher müsste man das berücksichtigen.

Vielleicht verstehe ich das auch nicht richtig. Könnten Sie noch einmal erläutern, warum Sie diese ausgeschlossen haben?

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Es ging erst einmal darum, eine Zahl der Inzidenz, der Ersteinstellung zu eruieren, weniger um die Prävalenz.

Frau Dr. Grell:

Nur, dass ich Sie richtig verstehe: Es geht um das erste Jahr. Im Grunde genommen haben Sie auf ein Jahr gerechnet, ohne dass Sie das explizit ins Dossier geschrieben haben.

Frau Dr. Pahor (Astra Zeneca):

Genau.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Ist die Frage damit beantwortet? – Beantwortet. Keine weiteren Fragen und keine weiteren Stellungnahmen? – Ja, bitte.

Frau Pulg (Daiichi Sankyo):

Wir haben noch einen Tagesordnungspunkt: die Therapiekosten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ach so. Ich dachte, das wäre schon mit abgehandelt worden. Entschuldigung, dann rufe ich „Therapiekosten auch im Vergleich ...“ auf und gebe Ihnen das Wort, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Auch das ist ein Feld, über das wir in zukünftigen Anhörungen wohl grundsätzlichere Diskussionen führen werden.

Unsere Wahrnehmung ist, dass die Frage der Kosten in der Dossierbewertung relativ einseitig dargestellt wird. Wir können über die Studie eindeutig nachweisen, dass bestimmte ärztliche Leistungen bzw. sonstige Leistungen im Vergleich zu Clopidogrel weniger in Anspruch genommen werden. Das liegt pro Patient in einer Größenordnung von 257 Euro pro Patient und Jahr. Diese Einsparungen werden nicht berücksichtigt bei der Feststellung der Kosten, die für die gesetzliche Krankenversicherung entstehen. Hingegen werden 80 Cent pro Quartal für Diagnostikkosten als fehlend angemahnt. Das ist korrekt; da haben wir nachgelegt.

Die grundsätzliche Frage ist aber doch: Wird die in einer randomisierten Vergleichsstudie nachgewiesene Verringerung von Ressourceninanspruchnahme gewürdigt? Das ist in diesem Fall nicht gewürdigt worden. Ich frage mich aber, ob das im Rahmen des Interessenausgleichs, den das AMNOG vorsieht, der richtige Weg ist. Ich möchte noch einmal betonen: Hier geht es nicht um ein Element der Kosten-Nutzen-Bewertung, sondern rein um die Frage, ob Mehr- oder Minderkosten für die gesetzliche Krankenversicherung entstehen. In § 4 Abs. 8 Satz 1f. der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung steht, dass „die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“ und maßgeblich „die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum“ anzugeben seien. Weiter heißt es:

Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen ..., sind die damit verbundenen Kostenunterschiede ... zu berücksichtigen.

Es werden hier also explizit direkte Kosten für die GKV über einen bestimmten Zeitraum genannt. Es geht um regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen den zu bewertenden Arzneimitteln und die damit verbundenen Kostenunterschiede. Das sind nach PLATO und nach den deutschen Kostendaten, die wir auch angegeben haben, 257 Euro Minderkosten pro Patient und Jahr. Es sind aber nur die 80 Cent Mehrkosten für einen diagnostischen Test – ich glaube, zur Nierenfunktion –, der einmal im Quartal durchgeführt wird, angesetzt worden. Aber dass zusätzlich Koronarinterventionen vermieden werden, die ja auch Kosten nach sich ziehen, wird als nicht relevant eingestuft.

Ich glaube – das ist wahrscheinlich einer unterschiedlichen Interpretation der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geschuldet –, dass man nur berücksichtigt, was expressis verbis in

der Fachinformation steht. Wenn das so ist, kann ich nur sagen, dass es keine Fachinformation geben wird, die darauf hinweist, dass man bei Einsatz des entsprechenden Arzneimittels seltener zum Arzt oder seltener ins Krankenhaus müsse. Nimmt man also nur das, was da wirklich als Leistung genannt wird? Oder lässt man auch, wenn die Datenlage dazu Informationen gibt, die Berücksichtigung anderer Einsparungen zu?

Das ist ein Diskussionspunkt, der sich auch durch die weiteren Verfahren ziehen wird. Ich glaube schon, dass man die Augen nicht ganz davor verschließen darf, dass vermiedene Interventionen auch Minderkosten verursachen.

Des Weiteren noch ein Hinweis: Es wird ja immer auf das preisgünstigste Clopidogrel-Generikum verwiesen. Das macht de facto 0,3 Prozent der Verordnungen in Deutschland aus. 47 Prozent der Verordnungen entfallen auf andere Präparate. Man kann nun darüber streiten – ich antizipiere die Meinung, die möglicherweise hier im Raum herrscht –, ob immer das günstigste herangezogen werden muss oder ob nicht ein Stück weit auch die Realität des Marktes abgebildet werden muss.

Diese Punkte – Jahrestherapiekosten, Berücksichtigung von per Studie nachgewiesener Kosteneinsparungen, Prinzip des günstigsten Generikums als Referenzpunkt, auch wenn es faktisch nur 0,3 Prozent aller Verordnungen ausmacht – wollte ich hier gerne noch in aller Kürze vorbringen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Runge. – Soweit es die Interpretation der Verfahrensordnung betrifft – dazu hat es ja lange Diskussionen gegeben –: Es ist in der Tat so, dass nur die mit der Anwendung entstehenden Kosten gemeint sind; Einsparungen in anderen Bereichen fallen nicht darunter. Von daher hat das IQWiG das nicht etwa nicht gewürdigt, sondern das ist die Rechtslage, die sich in der entsprechenden Formulierung wiederfindet. Es geht um die tatsächlichen Kosten, die aus der Anwendung entstehen, und nicht um Einsparungen in anderen Bereichen, die sich aus einer fehlenden Behandlungsnotwendigkeit in diesen Bereichen ergeben. Diese fallen leider nicht darunter. Das kann Gegenstand einer Kosten-Nutzen-Bewertung sein, die ja dann evtl. noch käme. Aber bei uns spielen die Top-Kosten der tatsächlichen Anwendung eine Rolle.

Es war also richtig, zu sagen, dass noch Kosten hinzukommen; aber wir können Kosteneinsparungen aus anderen Bereichen, die Sie in einer Studie darlegen, nur als tatsächlich mit der Anwendung verbundene Kosten abziehen.

Selbstverständlich gebe ich jetzt den anderen Herstellern auch noch einmal die Möglichkeit, sich dazu zu positionieren. Bitte, Frau Pulg.

Frau Pulg (Daiichi Sankyo):

Ich möchte noch einmal auf den Punkt von Herrn Dr. Runge hinsichtlich der Ansetzung des günstigsten Preises für Generika eingehen. Aus unserer Sicht sollte man bei der Berechnung so ansetzen, dass in irgendeiner Form auch die Marktrealität widerspiegelt wird, statt nur auf den günstigsten Preis zu schauen. Dagegen sprechen im Grunde zwei Punkte:

Man kann sich zum einen die Kosten schönrechnen, wenn man einfach ignoriert, dass es eine Versorgungssituation gibt, bei der mehrere Preise im Raum stehen.

Zum Zweiten ist auch klar, dass der günstigste Anbieter nicht den gesamten Markt versorgen kann. Man müsste sich schon immer den Querschnitt des Gesamtmarktes anschauen.

Wir möchten hier eine konkrete Anregung machen und schlagen vor, dass man sich bei der Berechnung der Kosten auf bestimmte Punkte fixiert. So könnte man sich fragen: Welchen Referenzzeitraum nehmen wir in den Blick? Gibt es Verordnungen, die man für diesen Zeitraum ansetzen und gewichten kann? Sollte nicht ein Stichtag definiert werden, an dem der Preis aus der Lauer-Taxe herausgezogen wird?

Die entsprechenden Ansätze hierzu sind derzeit recht unscharf. Wir konnten nicht so genau herauslesen, wie die Definition zu erbringen ist. Das IQWiG hat hier eine Beispielrechnung angeführt. Wir möchten nur anmerken, dass wir den Weg so nicht nachvollziehen können; vielmehr sollte man die Berechnung stärker an der Marktrealität orientieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? – Bitte schön, vfa.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Zwei Punkte. Erstens. Wenn man regelmäßig den niedrigsten Preis ansetzt, unabhängig davon, wie hoch der Marktanteil des Komparators für den niedrigsten Preis ist, würde man systematisch eine Ungleichstellung schaffen, nämlich dergestalt, dass das Produkt einer Firma, für das kein Dossier eingereicht wird, automatisch auf den Festbetrag bezogen wird, während für Arzneimittel, die einer Zulassung unterzogen werden, die Situation eintreten könnte, dass für sie später gemäß der Systematik der niedrigste Preis als Referenzpunkt angesetzt wird. Wenn dies systematisch geschieht, kann das zu Friktionen führen. Das heißt umgekehrt, dass man Gegenstrategien entwickeln kann. Das beunruhigt uns schon.

Zweitens. Auch ich habe des Öfteren Ihre Exegese der Verfahrensordnung bzgl. der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gehört, aber ich denke, man ist nicht schlecht beraten, zumindest zu dokumentieren, wo Cost-Offsets, also Einsparungen, eintreten könnten, unabhängig davon, ob sie in diesem Stadium verwertet werden können. Sie können später definitiv Gegenstand von Verhandlungen werden. Diese Anregung, zumindest eine Dokumentation potenzieller Cost-Offsets zu ermöglichen, möchte ich mit auf den Weg geben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Die Studie ist ja dokumentiert. Alles wird transparent gemacht. Jeder, der in die Studie Einblick nimmt, kann feststellen: Aha, in der Studie ist das in dieser Form festgestellt. Von daher ist die Dokumentation an sich schon gewährleistet. Die Frage, ob wir das noch einmal in der Kosten-Nutzen-Bewertung aufnehmen, müssen wir dann entscheiden.

Bitte schön, Herr Frick.

Herr Dr. Frick (Sanofi-Aventis):

Ich hatte Herrn Runge so verstanden, dass er bei der Kostenberechnung eigentlich zwei Dinge angesprochen hatte, nämlich zum einen, ob man eher auf Preise geht oder ob man die tatsächlich entstehenden Kosten berücksichtigt. Darauf haben Sie geantwortet, dass man das gemäß der Verfahrensordnung eher restriktiv handhaben müsse.

Der andere Punkt war, dass das hier wohl eher asymmetrisch erfolgt ist, das heißt, dass man den Begriff der Kosten weiter gefasst hat, den der Einsparungen aber eng gefasst hat. Diese Asymmetrie ist ein gesonderter Punkt. Unabhängig davon, ob man eher eine restriktive oder nicht so restriktive Definition wählt, sollte man wenigstens symmetrisch vorgehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich habe gesagt, nur die Kosten dürfen berechnet werden, die direkt mit der Anwendung verbunden sind. Wenn Mehrkosten direkt mit der Anwendung verbunden sind, weil sie sich auf ein Zusatzprodukt beziehen, dass mit der Verordnung immer automatisch ausgelöst wird, müssen sie berücksichtigt werden, während Einsparmöglichkeiten in anderen Bereichen ja nicht pro Verordnung anfallen, auch wenn sie durchaus da sind, und damit keine Minderkosten darstellen, die direkt mit der Anwendung verbunden sind. Von der Gesamtnutzenbetrachtung mag das asymmetrisch sein, aber bezüglich der Kosten, die als Jahrestherapiekosten für die Preisverhandlungen anzuführen sind, ist es so vorgegeben.

Herr Runge, noch einmal?

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Nein, danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es Fragen zu dieser Kostendiskussion? – Ja, Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Ich habe noch eine Anmerkung – wahrscheinlich ist das allen klar – zu der Bezeichnung Zusatznutzen bzw. „kein nachweisbarer Zusatznutzen“. Ich weiß, dass diese Einordnung nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung so vorgenommen werden muss. Man muss sich aber klar machen, was passiert, wenn bei der Subgruppe STEMI mit PCI herauskommt: kein Zusatznutzen gegenüber Prasugrel. Im Grunde wissen wir dann nicht, dass es gleichwertig ist. Wir wissen auch nicht, ob es nicht unterlegen ist. Im Grunde wissen wir gar nichts über den Nutzen im Vergleich. Ich glaube, man muss sich einfach noch einmal klarmachen, dass das hinter diesem Ausdruck „fehlender Zusatznutzen“ steht. Einfach nur als Kommentar. Ich glaube, allen im Raum ist das klar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Ich denke, dass man hier genauer lesen muss. Da steht für den Punkt, den Sie beschreiben: „kein Zusatznutzen belegt“.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Es ist mir völlig klar, dass das allen im Raum klar ist. Ich meine nur, dass es in anderen Kreisen, die nicht so in der Terminologie drin sind, anders herüberkommen kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Es heißt zwar „kein Zusatznutzen belegt“, aber juristisch im Ergebnis: gleicher Nutzen. Man muss natürlich überlegen, was da günstiger ist. Es gibt andere Fälle, die noch kommen, bei denen Hersteller großen Wert darauf legen, mit Prasugrel – jetzt natürlich in einem ganz anderen Bereich – verglichen zu werden: Sie erhoffen sich nämlich, auf dasselbe Preisniveau zu kommen. Von daher gibt es hier durchaus unterschiedliche Betrachtungsweisen. Kein Zusatznutzen gegenüber Prasugrel bedeutet ja, dass ich am Ende auf derselben Vergleichsebene auch mit dem Erstattungspreis liege.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Darauf wollte ich hinaus. Hier müssen wir sagen, dass wir gleichen Nutzen nicht haben. Wir haben ihn nicht belegt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Rechtlich haben wir beim Vergleich mit Prasugrel an sich eine gesicherte Vergleichsbasis für den Erstattungspreis. Das haben wir beim Vergleich mit Clopidogrel bei einem beträchtlichen Zusatznutzen nicht. Von daher ist die Frage, was ein Hersteller will. Der Hersteller, der heute hier angehört wird, will Clopidogrel und belegen, dass sein Produkt nicht nur einen beträchtlichen, sondern einen erheblichen Zusatznutzen hat. Das ist alles legitim und okay. Deswegen greift er auch den Vergleich mit Prasugrel an. Aber das Ergebnis des Vergleiches mit Prasugrel „kein Zusatznutzen“ darf man nicht nur unter dem Aspekt sehen, dass da nichts ist, sondern muss man auch unter dem Aspekt sehen, dass man so die Vergleichsbasis Prasugrel auch für die Verhandlungen hinterher hat. Das ist etwa schwierig.

Bitte schön, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Ich möchte darum bitten, dass wir hier jetzt nicht den zweiten Schritt vor dem ersten machen und nicht über Preisverhandlungen usw. sprechen. Das ist nicht Gegenstand.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Nein. Das will ich nicht machen. Ich wollte nur auf diesen Unterschied hinweisen.

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Der Einwand, den Herr Wille gemacht hat, muss man sicherlich im Therapiehinweis irgendwie beschreiben. Also: Wie sicher ist die Datenlage in diesem konkreten Vergleich? Das gilt natürlich nur, sofern der G-BA diesen Vergleich nach wie vor so zieht. Darüber, ob man dabei bleibt, dass das die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, muss ja auch noch entschieden werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Eben. Das müssen wir alles noch entscheiden.

Herr Dr. Wille (AKdÄ):

Ich wollte auch nicht vorgreifen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann greifen wir jetzt auch weiter niemandem vor. Ich bedanke ich mich sehr, dass wir diese erste Anhörung in der erforderlichen Gründlichkeit durchgeführt haben. Es war ja auch für uns, die wir die Entscheidung treffen müssen, notwendig, alle diese Dinge noch einmal abzufragen. Es sind auch meine Kollegen von den Unparteiischen, Herr Deisler und Herr Siebig, hier anwesend, die hinterher diese Entscheidung mittreffen müssen. Sie sehen, dass wir dem eine hohe Bedeutung zumessen und uns deswegen gut auf diese Entscheidung vorbereiten müssen. Das haben wir heute getan. Alle Aspekte sind ausgetauscht. Sie können davon ausgehen, dass wir alle diese Aspekte berücksichtigen und dann hoffentlich eine Entscheidung treffen, wodurch die Versorgungsqualität in Deutschland verbessert oder wenigstens beibehalten wird, also eine, die auf jeden Fall für das Gesundheitswesen positiv ist.

Ich bedanke mich für Ihr Erscheinen und wünsche Ihnen weiterhin einen guten Tag. Wir setzen unsere Beratungen hier fort.

Herr Dr. Runge (Astra Zeneca):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Alles Gute!

(Schluss der Anhörung zu TOP 5: 12.30 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anlage 2: Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Wirkstoff Ticagrelor)

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „akutes Koronarsyndrom“ durchgeführt (Recherche am 31.01.2011 abgeschlossen). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken, bei einschlägigen Fachgesellschaften und Institutionen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed), American Heart Association, AWMF, European Society Cardiology, G-BA, GIN, Institute for Clinical Systems Improvement, IQWiG, NICE/NHS, NGC, SIGN, TRIP. Die Recherche ergab 49 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz gescreent wurden. Die relevanten Quellen wurden in der Evidenz-Synopse aufgeführt.

Zur Therapie dualer Plättchenhemmung (Clopidogrel+ASS, Prasugrel+ASS, Ticlopidin+ASS) bei STEMI mit PCI oder Bypass wurde am 17.02.2011 eine ergänzende systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und randomisiert-kontrollierten Studien durchgeführt. Folgende Datenbanken wurden verwendet: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed). Die Recherche ergab 40 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz gescreent wurden. Die relevanten Quellen wurden in der Evidenz-Synopse aufgeführt.

Übersicht zu Bewertungen und Evidenz basierend auf:

1. G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs)
2. Systematische und evidenzbasierte Leitlinien (in Tabelle gemäß Inforecherche Europäische und US-amerikanische Fachgesellschaften)
3. andere Bewertungs-Institutionen

(Stand Januar 2011)

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
STEMI Langzeit-Prävention Spezifizierung hinsichtl. PCI/Reperfusionstherapie ¹ ggf. gesondert in einzelner Leitlinie	G-BA	Verordnungseinschränkung bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> • ... • ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen. Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.	G-BA	Therapiehinweis (2010) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert, Vorteil in erster Linie durch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte, dem gegenüber erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. • Vorteil von Prasugrel in der akuten Phase der Behandlung am größten, insbesondere beim STEMI wird max. Effekt in der 3.–4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gg. Clopidogrel nicht mehr weiter zu. • Beschränkung auf Patienten mit hohem kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko und niedrigem Blutungsrisiko • Besonders kritische Risiko-Abwägung bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen. • Besonders hohes Risiko für Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA, Patienten ≥ 75 J. oder Gewicht < 60 kg. 	G-BA	siehe Clopidogrel + ASS

¹ Kommentar zur ESC Leitlinie (Silber et al 2010): beste Reperfusionstrategie: primäre PCI mit Stentimplantation

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> Kein Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Aufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat gegenüber ASS allein Keine Studiendaten zu Patienten mit primärer PCI 	IQWiG	Abschlussbericht in Bearbeitung	IQWiG	siehe Clopidogrel + Ass
DMP	<p>Eine Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel ist nach einem akuten Koronarsyndrom, insbesondere nach Einsatz von Stents, für mindestens vier Wochen – gefolgt von einer Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure – indiziert. Eine längere Gabe der Kombinationstherapie kann nach akutem Koronarsyndrom indiziert sein. Die Dauer der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung ist insbesondere abhängig von der Art der Intervention. Die interventionell tätigen Kardiologinnen oder Kardiologen müssen die weiterbehandelnden Ärztinnen oder Ärzte über die Art des verwendeten Stents und die daraus begründete Dauer der Kombinationsbehandlung informieren.</p>	DMP		DMP	Als Dauertherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie	

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> ESC² STEMI 2008 (Class³ IIa, Evidenzlevel³ C), für 12 Monate, unabhängig von Akuttherapie und Stenteinsatz² ACC/AHA² 2009: bei Patienten mit Stents mind. 12, und bis zu 15 Monate (Class³ I, Evidenzlevel B) 	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> ACC/AHA 2009 Fehler! Textmarke nicht definiert.: PCI mit Stents (Class I, Evidenzlevel B) mind.12 Monate 	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> ESC STEMI (Class I, Evidenzlevel A), Anwendungsdauer unbegrenzt
STEMI Akutphase Prävention Spezifizierung hinsichtl. PCI/Reperfusionstherapie ggf. gesondert in einzelner Leitlinie	G-BA	<p>Verordnungseinschränkung der Kombinationstherapie bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> ... ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen. <p>Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.</p>	G-BA	<p>Therapiehinweis (2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert, Vorteil in erster Linie durch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte, dem gegenüber erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Vorteil von Prasugrel in der akuten Phase am größten. Beschränkung auf Patienten mit hohem kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko und niedrigem Blutungsrisiko Besonders hohes Risiko für Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA, Patienten ≥ 75 J. oder Gewicht < 60 kg. 	G-BA	siehe Clopidogrel + Ass
	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> Beleg für einen Nutzen der Kombinationstherapie im Rahmen der 	IQWiG	Abschlussbericht in Bearbeitung	IQWiG	siehe Clopidogrel + Ass

2 ESC: European Society Cardiology Guideline; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association Guideline

3 Schema der Recommendation Classes und Evidence Levels, s. Tabellenende

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
		stationären Behandlung (Reduktion der Re-Myokardinfarktrate) ⁴ , darüber hinaus Hinweise auf einen Nutzen <ul style="list-style-type: none"> • Beleg für einen Schaden hinsichtlich nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen • Keine Studiendaten zu Patienten mit primärer PCI 				
DMP	Eine Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel ist nach einem akuten Koronarsyndrom, insbesondere nach Einsatz von Stents, für mindestens vier Wochen – gefolgt von einer Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure – indiziert.	DMP		DMP	Als Dauertherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie	
Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • ESC STEMI 2008 (Class I, Evidenzlevel A)^{5, 6} • ESC MR⁷ (Class I, Evidenzlevel C, wenn Prasugrel oder Ticagrelor kontraindiziert bzw. nicht verfügbar) • ACC/AHA 2009: s.o. 	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • ESC MR (Class I, Evidenzlevel B) 	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • ESC STEMI (Class I, Evidenzlevel A)⁶ • ESC MR (Class I, Evidenzlevel B) 	

4 Keine Daten für die Langzeitprävention (nur für stationäre Patienten bis 30dd *ohne* primäre PCI [CLARITY+COMMIT]). Die Empfehlungen der ESC und ACC/AHA basieren auf der Übertragung der CURE Ergebnisse bei NSTEMI-ACS Patienten (s. S. 2934)

5 CLARITY study (stationär 30dd): Patienten mit STEMI und nachfolgender Fibrinolyse, random zu Clopi+ASS vs Placebo+ASS; rund 2/3 im Laufe der Studie Revaskularisierung-Intervention (Quelle: Fachinfo; ESC Guideline p2921) COMMIT study [China, stationär 28dd]: Patienten mit V.a. MI (93% STEMI): clopi+ASS vs ASS

Sonderfall: akute Behandlung ohne Reperfusionstherapie [Tab 6+9]: Clopidogrel 75mg (Class I, Evidenzlevel B), ASS 150-325mg (Class I, Evidenzlevel A)

7 ESC/EACTS MR: Guidelines on Myocardial Revascularization. hinsichtlich Anwendungsdauer sind die Empfehlungs- und Evidenzgrade unklar

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
NSTE-ACS [UA+NSTEMI] mit/ohne PCI (primär oder sekundär)	G-BA	<p>Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten, ... 	G-BA	<p>Therapiehinweis (2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert, Vorteil in erster Linie durch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte, dem gegenüber erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Bei instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI max. Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung, nimmt darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gg. Clopidogrel noch etwas zu. Beschränkung auf Patienten mit hohem kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko und niedrigem Blutungsrisiko Besonders hohes Risiko für Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA, Patienten ≥ 75 J. oder Gewicht < 60 kg. 	G-BA	siehe Clopidogrel + Ass
	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> Beleg für einen Nutzen der Kombinationstherapie gg. ASS allein für einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten (Reduktion komb. Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkte, Schlaganfälle) Beleg für einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender und nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen Keine Studiendaten zu Patienten mit 	IQWiG	Abschlussbericht in Bearbeitung	IQWiG	siehe Clopidogrel + Ass

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
		primärer PCI				
DMP	Eine Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel ist nach einem akuten Koronarsyndrom, insbesondere nach Einsatz von Stents, für mindestens vier Wochen – gefolgt von einer Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure – indiziert. Eine längere Gabe der Kombinationstherapie kann nach akutem Koronarsyndrom indiziert sein. Die Dauer der kombinierten Thrombozytenaggregations-hemmung ist insbesondere abhängig von der Art der Intervention. Die interventionell tätigen Kardiologinnen oder Kardiologen müssen die weiterbehandelnden Ärztinnen oder Ärzte über die Art des verwendeten Stents und die daraus begründete Dauer der Kombinationsbehandlung informieren.	DMP		DMP		

Einsatz beim akuten Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS		Prasugrel + ASS		ASS	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • ESC NSTEMI-ACS 2007 (Class I, Evidenzlevel A) für 12 Monate⁸ (keine explizit unterschiedlichen Empfehlung bzgl. mit/ohne PCI, keine Differenzierung zw. primärer und sekundärer PCI) • ESC MR 2010: nach PCI für 9-12 Monate (Class I, Evidenzlevel B) • ACC/AHA 2007: <ul style="list-style-type: none"> - Für initial nicht-invasives Vorgehen und Bare-Metal Stents: für mind. 1 Monat (Class I, Evidenzlevel A) und bis zu einem Jahr (Class I, Evidenzlevel B) - Für Drug-eluting Stents: für <i>mind.</i> 1 Jahr (Class I, Evidenzlevel B) • ACC/AHA 2009: bei Patienten mit Stents mind. 12, und bis zu 15 Monate (Class I, Evidenzlevel B) [aus Update STEMI/PCI 2009] 	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • ACC/AHA 2009 Fehler! Textmarke nicht definiert.: für Stents (Class I, Evidenzlevel B) mind.12 Monate [aus Update STEMI/PCI 2009: Tab.3 S.2278] 	Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> • ESC NSTEMI-ACS (Class I, Evidenzlevel A, "long-term") • ACC/AHA 2007 (Class I, Evidenzlevel A) (unbegrenzt)

Legende:

Recommendation Classes: I: Evidence and/or general agreement: beneficial, useful, effective; Class II: conflicting evidence and/or divergence of opinion; Class III: Evidence and/or general agreement: not useful/effective and may be harmful

Levels of Evidence: A: multiple RCTs or meta-analysis; Level B: single RCT or large non-RCT; Level C: Consensus or small or retrospective studies

Anmerkungen

⁸ **CURE Study (NEJM 2001):** Clopidogrel+ASS vs ASS for 9-12 mo; 12562 patients with NSTEMI-ACS within first 24h [(rate of revascularization during the initial period of hospitalization (20.8% in the clopidogrel vs. 22.7% in the placebo group, p=0.03)]; and during the study (36,0% vs 36;9%). Primary outcome: cardiovasc death, non-fatal MI or stroke: RRR 20% and significant sec. outcome: MI 23% RRR. Consistent RR in various subgroups, e.g. revascularization after randomization, enzyme elevation, ST-segment deviation. There was a tendency toward a greater benefit among patients who had previously undergone revascularization (RR of first primary outcome, 0.56; 95% CI 0.43 to 0.72) than among those who had not (RR, 0.88; 95% CI 0.78 to 0.99; P for interaction=0.002). Fachinfo: „Die Relative Risikoreduktion betrug 17%, wenn Patienten **konservativ** behandelt wurden, **29%, wenn bei den Patienten eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation** durchgeführt wurde, und 10%, wenn eine **aorto-koronare Bypassoperation** durchgeführt wurde.“

- **Ticlopidin** nicht empfohlen und nicht zugelassen für das akute Koronarsyndrom
- **Stent-Intervention bei STEMI** Patienten: da PCI mit Stent Standardempfehlung ist, keine gesonderten Empfehlungen mit bzw. ohne Stent
- **Bypass-Intervention (CABG)**: keine gesonderten Empfehlungen, nur kurzzeitige Aussetzung der Thienopyridin-Therapie (z.B. ACC/AHA 2009: In patients taking a thienopyridine in whom CABG is planned and can be delayed, it is recommended that the drug be discontinued to allow for dissipation of the antiplatelet effect. (Level of Evidence: C) The period of withdrawal should be at least 5 days in patients receiving clopidogrel^{2,30} (Level of Evidence: B) and at least 7 days in patients receiving prasugrel^{†27} (Level of Evidence: C), unless the need for revascularization and/or the net benefit of the thienopyridine outweighs the potential risks of excess bleeding.³¹ (Level of Evidence: C))

Andere Bewertungsinstitutionen/Leitlinien/HTA-Berichte:

Zusätzlich wurden weitere Dokumente von Bewertungsinstitutionen, Leitlinien oder HTA-Berichte analysiert:

- NICE Guidance UA/NSTEMI 2010
- NICE Guidance myocardial infarction secondary prevention 2007
- SIGN ACS 2007
- Rogowski et al. 2009 (HTA-Bericht)
- American College of Chest Physicians (ACCP) NSTEMI-ACS Guidelines 2008
- National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and NZ 2006 (ACS-Leitlinie)

Diese Quellen ergaben keine abweichenden oder zusätzlichen Erkenntnisse.

Recherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen zur Therapie dualer Plättchenhemmung (Clopidogrel+ASS, Prasugrel+ASS, Ticlopidin+ASS) oder ASS-Monotherapie bei STEMI mit PCI oder Bypass (Stand Februar 2011)

	Clopidogrel+ASS	Prasugrel+ASS	Ticlopidin+ASS	ASS
Syst. Reviews / Meta-Analysen	<p>Bhatt 2002 (vs. Ticlopidin+ASS nach erfolgreicher Stentimplantation)</p> <p><i>Teilweise Patienten mit einem akutem MI oder früherem MI (STEMI/NSTEMI nicht näher differenziert; die Aussagekraft für STEMI-Patienten ist eingeschränkt, da nicht getrennt extrahierbar)</i></p>	keine	<p>Bhatt 2002 (vs. Clopidogrel+ASS)</p> <p>(siehe Clopidogrel+ASS)</p>	<p>Antithrombotic Trialists' Collaboration 1994/2002 (zur allgemeinen Plättchenhemmung) (STEMI/NSTEMI nicht näher differenziert)</p> <p><i>Subanalysen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • „Akuter MI“ (ca. 90% der Patienten aus der ISIS-2 Studie¹ (160mg ASS-Monotherapie vs. Placebo, 35 Tage)) Ergebnis (kardiovask. Ereignisse): 14,2% (Placebo) vs. 10,4% (Verum), $p < 0,05$ • „Zustand nach einem akuten MI“ (Dosierungen der Studien entsprechen nicht der Zulassung $\geq 300\text{mg}$) • „koronar-arterieller Bypass“ (nicht näher differenziert, nicht ausschließlich MI) Ergebnis: keine signifikante Überlegenheit der Plättchenhemmung • „koronare Angioplastie“ (nicht näher differenziert, nicht ausschließlich MI): Ergebnis (kardiovask. Ereignisse): 5,5% (Placebo) vs. 2,7% (Verum), $p < 0,05$
RCTs	Keine Studien zu STEMI mit PCI oder Bypass. ⁹	Zulassungsstudie TRITON-TIMI 38 ¹⁰ (vs. Clopidogrel) (ausschließlich mit PCI) und daraus eine Subgruppenanalyse für STEMI-PCI bei Montalescot 2009 ¹¹	Keine Studien zu STEMI mit prim. PCI oder Bypass ¹²	(hauptsächlich ISIS-2 ¹ , andere Studien nicht im einzelnen aufgeführt ¹³)

⁹ Zulassungsstudien für STEMI: CLARITY (vs. ASS-Monotherapie), COMMIT (vs. ASS-Monotherapie). Die CLARITY-Studie (Vorbehandlung mit Clopidogrel+ASS) enthält lediglich eine Subgruppe mit sek. PCI (Quelle: Sabatine et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA. 2005 Sep 14;294(10):1224-32)

¹⁰ Wiviott et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001-2015

¹¹ 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 Feb 28;373(9665):723-31.

¹² Die vorliegende Ticlopidin-Studie von Leon 1998 zum Einsatz nach Stent-Implantationen schließt Zustände nach einem akuten MI aus. (Quelle: Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med 1998; 339(23): 1665-1671)

¹³ Die in der Meta-Analyse der Antithrombotic Trialists Collaboration eingeschlossenen Studien sind einsehbar unter: <http://www.bmj.com/content/324/7329/71/suppl/DC1>

Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002

(Quelle: Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86)

Hinsichtlich der Empfehlung zur Plättchenhemmung mit ASS verweisen die vorliegenden Leitlinien der ACC/AHA und der ESC auf die Meta-Analyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 bzw. die ältere Fassung aus dem Jahr 1994. Die Meta-Analyse zur allgemeinen Plättchenhemmung (über alle Substanzen) enthält u.a. eine Subanalyse der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (nicht näher differenziert, basierend vorwiegend auf den Ergebnissen der ISIS-2 Studie¹⁴ zur 35-tägigen 160mg ASS-Monotherapie) und der Zustände nach einem Myokardinfarkt (basierend auf 12 RCTs¹⁵, Dosierung der Studien entspricht nicht der Zulassung, $\geq 300\text{mg}$).

Die Subgruppenanalysen kommen zu jeweils statistisch signifikanten Effekten hinsichtlich der Risikoreduktion von vaskulären Ereignissen (Subanalyse akuter MI: 14,2% (Placebo) vs. 10,4% (Verum), $p < 0,05$). Es erfolgt keine explizite Differenzierung in STEMI/NSTEMI mit oder ohne PCI oder Bypass. Subanalyse „koronar-arterieller Bypass“ (nicht näher differenziert): keine signifikante Überlegenheit der Plättchenhemmung. Subanalyse „koronare Angioplastie“: signifikante Überlegenheit der Plättchenhemmung.

Ergebnis bzgl. ASS: ASS-Therapie ist die am weitesten untersuchte Plättchenhemmung-Medikation. Die präventive Wirkung erstreckt sich u.a. auf akuten MI, Zustände nach einem MI, stabile und instabile Angina pectoris.

Bhatt 2002

(Quelle: Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol 2002;39:9–14.)

Meta-Analyse zu Clopidogrel vs. Ticlopidin nach Stent-Einsatz (die Aussagekraft für STEMI-Patienten ist eingeschränkt, da nicht getrennt extrahierbar). Die Analyse umfasst 3 RCTs und 7 Publikationen aus Registeranalysen. Die zugrundeliegenden RCTs sind:

- Müller 2000¹⁶ (Patienten nach einer erfolgreichen Stentimplantation, 11% mit einem akuten MI, 46% mit früherem MI)
- Bertrand 2000¹⁷ (STEMI-Patienten ausgeschlossen)
- Taniuchi 2001¹⁸ (Patienten nach einer erfolgreichen Stentimplantation, 41% mit einem akuten MI, 30% mit früherem MI)

Ergebnis: Überlegenheit von Clopidogrel bei schwerwiegenden kardialen Ereignissen nach 30 Tagen und Mortalität nach 30 Tagen.

TRITON-TIMI 38 (Subgruppenanalyse von Montalescot 2009)

¹⁴ Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988 Aug 13;2(8607):349-60.

¹⁵ Quelle zu eingeschlossenen Studien der Meta-Analyse: <http://www.bmj.com/content/324/7329/71/suppl/DC1>

¹⁶ Müller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. Circulation 2000;101: 590–3.

¹⁷ Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of Clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the CLOpidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation 2000;102:624–9

¹⁸ Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. Circulation 2001;104:539–43.

(Quelle: Wiviott et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001-2015; 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 Feb 28;373(9665):723-31.)
Ergebnis: Überlegenheit von Prasugrel+ASS vs. Clopidogrel+ASS beim komb. prim. Outcome (kardiovasc. Tod, nichtfataler MI, nichtfataler Schlaganfall) nach 15 Monaten (10,0% vs. 12,4%, p=0,0221)