

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

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

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 transitorischer 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 anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Bera-

tungsgespräch 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

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 Anwendungsgebiet 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 IANSTEMI 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 Gesamtmortalität 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 Behandlung. 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 Änderung 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 Mortali-

tät 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.

ßige 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>
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 Endpunk-

te 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 ≥ 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,

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)

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 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.