



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Ticagrelor

Vom 15. September 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	13
4. Verfahrensablauf	13
5. Beschluss	15
6. Anhang	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B. Bewertungsverfahren.....	23
1. Bewertungsgrundlagen	23
2. Bewertungsentscheidung.....	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2 Nutzenbewertung	23
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	23
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
2.2.4 Therapiekosten.....	23
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
3. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
4.1 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH	32

4.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	76
4.3	Stellungnahme: Prof. Dr. Ernst G. Vester.....	102
4.4	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH	111
4.5	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK).....	123
4.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	140
D.	Anlagen.....	152
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	152
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	170

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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 aufgrund 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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

Am 18. Februar 2016 hat Ticagrelor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Brilique[®], gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. März 2016, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ticagrelor mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA (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 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ticagrelor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ticagrelor (Brilique®) vom 18. Februar 2016 gemäß Fachinformation

Brilique®, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses, ist:

- eine ASS-Monotherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Laut Zulassungsstatus kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet innerhalb der Thrombozytenaggregationshemmer ASS oder Clopidogrel (bei erwachsenen Patienten mit wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegendem Herzinfarkt) in Betracht. Die weiteren Arzneimittel zur antithrombotischen Behandlung sind gemäß Fachinformation in der akuten Phase des Myokardinfarktes einzusetzen und die Behandlung auf Basis evidenzbasierter Therapieempfehlungen ggf. über einen Zeitraum von maximal zwölf Monaten fortzuführen (Thrombozytenaggregationshemmer) oder unter dem Begriff Standardtherapie subsumiert (insbesondere Statine, ACE-Hemmer und Betablocker).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für den Wirkstoff ASS regelt die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht der verordnungsfähigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel)) die Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss: Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) ist als Thrombozytenaggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen verordnungsfähig.

Unbenommen einer Verordnungsfähigkeit bis zu 300 mg wird der niedrig dosierte Einsatz von ASS (75 bis 175 mg/Dosiseinheit) ebenfalls als adäquat eingestuft.

Des Weiteren besteht für den Wirkstoff Clopidogrel eine Verordnungseinschränkung (AM-RL Anlage III Nr. 21): Clopidogrel ist als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit ausgeschlossen. Hiervon ausgenommen ist unter anderem eine Verordnung für Patienten mit ASS-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Unter Berücksichtigung der Zulassung von Clopidogrel - nur bei Patienten mit wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegendem Herzinfarkt - sowie der Verordnungseinschränkung auf Patienten mit ASS-Unverträglichkeit kann Clopidogrel für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ticagrelor in Kombination mit ASS nicht als Standardtherapie angesehen werden. Auf Basis der vorhandenen Evidenz wurde daher eine ASS-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Neben den unter 1. genannten Thrombozytenaggregationshemmern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird unter einer Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der ggf. vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperliches Training) vorausgesetzt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ticagrelor wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ticagrelor wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54 Studie vorgelegt.

Bei der PEGASUS-TIMI 54 Studie handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen, die multizentrisch in Nord- und Lateinamerika, West- und Osteuropa, Asien sowie in Australien und Südafrika durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 50 Jahre alt waren und bei denen innerhalb der letzten 1 bis 3 Jahre vor Randomisierung ein Myokardinfarkt aufgetreten ist. Zudem sollten die Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit ASS erhalten und gut vertragen haben sowie mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: Alter \geq 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, 2. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme Ticagrelor 60 mg (N=7045), Ticagrelor 90 mg (N=7050) und Placebo (N=7067) randomisiert. In allen Behandlungsarmen erhielten die Patienten als unverblindete Basistherapie ASS mit einer Dosierung von 75 bis 150 mg/Tag. Da sich die Nutzenbewertung auf die Ticagrelor-Dosis von 60 mg bezieht, wird nachfolgend ausschließlich dieser Ticagrelor-Arm betrachtet.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 1360 Ereignissen im primären Endpunkt, einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall bei einer Mindestbehandlungsdauer bei Studienende für alle Patienten von 12 Monaten. Die sekundären Endpunkte umfassten u. a. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), instabile Angina Pectoris, Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), transitorische ischämische Attacke (TIA), Gesundheitszustand, Blutungen verschiedener Schweregrade und weitere unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg kann gemäß Zulassung nach einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder direkt im Anschluss bzw. innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Aufgrund dieser Zulassung wird durch den pharmazeutischen Unternehmer nur ein Teil der Population der Studie PEGASUS-TIMI 54 als relevant identifiziert und im Folgenden als relevante Teilpopulation bezeichnet. Diese umfasst im Ticagrelor-Arm 5388 Patienten und im Placebo-Arm 5391 Patienten. Es ist anzumerken, dass in dieser durch den pharmazeutischen Unternehmer definierten relevanten Teilpopulation für ca. 20 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurückliegt.

Die Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt und mit einem Anteil von ca. 75 % überwiegend männlich. Es erhielten über 90 % der Patienten der relevanten Teilpopulation eine Begleitbehandlung mit Statinen und jeweils mehr als 80 % wurden mit Betablockern oder ACE-Hemmern / Angiotensin (AT)1-Antagonisten behandelt. In beiden Behandlungsarmen war im Studienverlauf bei Indikation zur Behandlung mit dem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitor Clopidogrel eine zeitweilige Umstellung der Studienmedikation unter Aufrechterhaltung der Verblindung erlaubt. Patienten im Ticagrelor-Arm erhielten in diesem Fall eine Dosierung von 90 mg anstelle von 60 mg Ticagrelor und Patienten im Placebo-Arm wurde Clopidogrel verabreicht (ca. 4 % je Behandlungsarm in der Gesamtpopulation).

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (HR: 0,80, 95%-KI [0,67; 0,96], $p = 0,018$) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Dieser ist hauptsächlich durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,71, 95%-KI [0,56; 0,90], $p = 0,004$) bedingt. Die absoluten Effekte auf die Gesamtmortalität (4,4 % vs. 5,4 %) sowie die kardiovaskuläre Mortalität (2,6 % vs. 3,6 %) sind als gering einzustufen. Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI vor. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS zeigt. In der vorliegenden Indikation ist zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine medizinische Rationale bekannt für einen Vorteil in der Therapie mit Ticagrelor für die Patientenpopulation mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Aufgrund der zudem widersprüchlichen Effektmodifikation durch das Merkmal BMI in weiteren, der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkten der Kategorie Morbidität bleibt für die Aussagen zum Zusatznutzen die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI unberücksichtigt.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein geringer Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Morbidität

Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (HR: 0,80, 95%-KI [0,70; 0,91], $p = 0,001$), welcher einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS begründet.

Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS (HR: 0,83, 95%-KI [0,70; 0,99], $p = 0,041$). Der Zusatznutzen von Ticagrelor für den vorliegenden Endpunkt ist ebenfalls als gering einzuschätzen.

Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor: Für Patienten < 65 Jahre (HR: 0,48, 95%-KI [0,28; 0,81], $p = 0,006$; Interaktion: 0,055) zeigt sich ein Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, während für Patienten ≥ 65 Jahre kein Unterschied von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt werden konnte. Insgesamt wird jedoch die Aussagesicherheit der Subgruppenergebnisse als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten.

Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wird daher auf der Grundlage der gesamten relevanten Teilpopulation bewertet und somit als nicht belegt angesehen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Erhebung mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist der Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Bewertung wird die Auswertung betrachtet, die alle Werte umfasst, die zum jeweiligen Behandlungsende der Patienten erhoben wurden („End of Treatment“). Dieses Vorgehen entspricht einer Anwendung des Last Observation Carried Forward (LOCF)-Prinzips. Die Ergebnisse zu einzelnen Zeitpunkten sind nicht sinnvoll interpretierbar, weil sie nur diejenigen Patienten betrachten, die zu der entsprechenden Studienvisite untersucht wurden (z. B. nur ca. 64 % der Patienten zu Monat 30, 20 % der Patienten zu Monat 36).

Instabile Angina Pectoris; TIA

Für die Endpunkte *Instabile Angina Pectoris* sowie *TIA* wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den Endpunkt Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (alle relevanten Blutungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,55, 95%-KI [2,22; 2,93], $p < 0,001$). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,46, 95%-KI [1,82; 3,32], $p < 0,001$). Darüber hinaus liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-KHK vor. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK jeweils ein höherer Schaden für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt wurde, hat diese Effektmodifikation keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den Endpunkt Klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,66, 95%-KI [2,28; 3,11], $p < 0,001$). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,42, 95%-KI [2,13; 2,75], $p < 0,001$). Es lässt sich damit für Dyspnoe ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

SUE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)

Für den Endpunkt SUE, sowohl inklusive als auch exklusive Blutungen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE inklusive Blutungen sowie exklusive Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (Abbruch wegen UE inklusive Blutungen: RR 1,94, 95%-KI [1,73; 2,16], $p < 0,001$; Abbruch wegen UE exklusive Blutungen: RR 1,62, 95%-KI [1,43; 1,84], $p < 0,001$). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt (jeweils inklusive sowie exklusive Blutungen) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Die PEGASUS-TIMI 54 Studie ergab für die Ticagrelor-Dosierung von 90 mg ein signifikant erhöhtes Auftreten von Todesfällen durch maligne Erkrankungen, während für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Dosierung von 60 mg zwar numerisch leicht erhöhte Werte vorlagen, diese jedoch keine statistische Signifikanz erreichten (s. *EPAR*, S. 53²).

Vor dem Hintergrund, dass Ticagrelor 60 mg in der vorliegenden Indikation entsprechend der Fachinformation als Langzeittherapie, über die durch die Studiendauer abgebildete Behandlungsdauer von 3 Jahren hinaus, Anwendung finden kann, werden Langzeitdaten benötigt, um eine Aussage zur Therapiesicherheit im Rahmen einer Langzeittherapie treffen zu können.

Gesamtbewertung

In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteilen in der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Nachteile werden in der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere Blutungen abgeleitet. Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen, mit Ausnahme der Erhebung des Gesundheitszustandes mittels des EQ-5D VAS, als niedrig eingestuft.

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001241/WC500203874.pdf

Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.

Zudem wurden keine Daten für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung. Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.

Fazit:

In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.

2.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Da keine ausreichend differenzierten öffentlich verfügbaren epidemiologischen Angaben für die Zielpopulation von Ticagrelor vorlagen, wurde die Größe der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer auf Basis von Krankenkassendaten ermittelt. Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientendaten, die jedoch insbesondere aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind und tendenziell eine Unterschätzung darstellen.

2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brilique® (Wirkstoff: Ticagrelor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen pro Jahr nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für den Wirkstoff ASS der Festbetrag zugrunde gelegt. Der Wirkstoff unterliegt den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Ticagrelor wird im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt dosiert: 60 mg 2-mal täglich. Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75 bis 150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist.

Für ASS wird zur Reinfarktprophylaxe eine Tagesdosis von 300 mg ASS empfohlen. Eine Verordnungsfähigkeit von ASS bis 300 mg/Dosiseinheit ist als Thrombozytenaggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen gegeben. Unbenommen einer Verordnungsfähigkeit bis zu 300 mg wird der niedrig dosierte Einsatz von ASS (75 bis 175 mg/Tag) ebenfalls als adäquat eingestuft, sodass sich für eine ASS-Monotherapie eine Dosisspanne von 75 bis 300 mg/Tag ergibt.

Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten wurden der Lauer-Taxe entnommen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ticagrelor	kontinuierlich, 2 x täglich	365
+ ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/Tag	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ticagrelor	60 mg	120 mg	168	730
+ ASS	75 mg, 100	75 - 150 mg	100	365 - 730

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/Tag	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
	mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ASS	75 mg, 100 mg, 300 mg	75 - 300 mg	100	365 - 730 ³

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ticagrelor (60 mg)	223,39 €	209,86 € [1,77 € ⁴ ; 11,76 € ⁵]
+ ASS (75 mg)	3,08 € ⁶	2,76 € [0,15 € ⁴ , 0,13 € ⁵]
+ ASS (100 mg)	3,38 € ⁶	3,08 € [0,16 € ⁴ , 0,14 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
ASS (75 mg)	3,08 € ⁶	2,76 € [0,15 € ⁴ , 0,13 € ⁵]
ASS (100 mg)	3,38 € ⁶	3,06 € [0,17 € ⁴ , 0,15 € ⁵]
ASS (300 mg)	4,91 € ⁶	4,38 € [0,25 € ⁴ , 0,21 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B.

³ Bei einer Tagesdosis von 75 mg, 100 mg bzw. 300 mg wird jeweils 1 Tablette tgl. eingenommen, 2 Tabletten tgl. werden bei den Tagesdosen 150 mg (2 x 75 mg) und 175 mg (75 + 100 mg) eingenommen.

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

⁶ Festbetrag

Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 17. März 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ticagrelor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. März 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ticagrelor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2016 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. August 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) 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 6. September 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2016 30. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (neu- es Anwendungsgebiet)

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 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 15. September 2016 (BAnz AT 27.10.2016 B4), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ticagrelor in dem Anwendungsgebiet „Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom“ gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2011 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Ticagrelor

Beschluss vom: 15. September 2016
In Kraft getreten am: 15. September 2016
BAnz AT 27.10.2016 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Februar 2016:

Brilique[®], gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses, ist:

- eine ASS-Monotherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation, Studie PEGASUS-TIMI 54)⁷:

Endpunkt-kategorie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	5388	206 (4,4)	5391	256 (5,4)	0,80 [0,67; 0,96]; 0,018
kardiovaskuläre Mortalität	5388	119 (2,6)	5391	167 (3,6)	0,71 [0,56; 0,90]; 0,004
Morbidität					

⁷ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A16-15, Version 1.0, Stand: 29.06.2016

Endpunkt-kategorie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS		
	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	HR [95 %-KI]; p-Wert		
Kombinierter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall							
Gesamt	5388	373 (7,9)	5391	463 (9,6)	0,80 [0,70; 0,91]; 0,001		
Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	5388	230 (4,8)	5391	274 (5,6)	0,83 [0,70; 0,99]; 0,041		
Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	5388	71 (1,5)	5391	95 (2,0)	0,74 [0,55; 1,01]; 0,058		
instabile Angina Pectoris ^b	5388	32 (0,7)	5391	29 (0,6)	1,10 [0,66; 1,82]; 0,714		
TIA ^c	5388	10 (0,2)	5391	15 (0,3)	0,66 [0,30; 1,48]; 0,315		
	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS		
	N	Werte Studienbeginn ^d	Änderung Studienende	N	Werte Studienbeginn ^d	Änderung Studiedie-nende	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheits-zustand (EQ-5D VAS) ^e	4529	75,5 (17,4)	1,3 (17,3)	4570	75,8 (17,2)	1,2 (17,2)	0,0 [-0,7; 0,8]; 0,90
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben							
	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Nebenwirkungen							
Kombinierter Endpunkt: Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen							
Gesamt ^e	5322	659 (12,4)	5331	259 (4,9)	2,55 [2,22; 2,93]; < 0,001 ^f		
Schwere Blutungen	5322	145 (2,7)	5331	59 (1,1)	2,46 [1,82; 3,32]; < 0,001 ^f		
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	5322	542 (10,2)	5331	204 (3,8)	2,66 [2,28; 3,11]; < 0,001 ^f		
Dyspnoe	5322	738 (13,9)	5331	306 (5,7)	2,42 [2,13; 2,75]; < 0,001 ^f		
SUE							
Gesamt	5322	1178 (22,1)	5331	1178 (22,1)	1,00 [0,93; 1,08];		

Endpunkt-kategorie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	HR [95 %-KI]; p-Wert
(inkl. Blutungen) ^g					0,974 ^f
exkl. Blutungen ^g	5322	1044 (19,6)	5331	1111 (20,8)	0,94 [0,87; 1,02]; 0,130 ^f
Abbruch wegen UE					
Gesamt (inkl. Blutungen)	5322	829 (15,6)	5331	429 (8,0)	1,94 [1,73; 2,16]; < 0,001 ^f
exkl. Blutungen ^e	5322	601 (11,3)	5331	371 (7,0)	1,62 [1,43; 1,84]; < 0,001 ^f

a: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse
b: umfasst Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Eintreten der letzten Symptome zur Hospitalisierung der Patienten geführt haben
c: umfasst Ereignisse, die innerhalb von 48 Stunden nach Eintreten der letzten Symptome zur Hospitalisierung der Patienten geführt haben
d: Dargestellt ist die Analyse der Werte zum Zeitpunkt EOT. Diese entspricht einer LOCF-Analyse der FAS-Population.
e: Daten aus dem IQWiG-Addendum A16-52, Version 1.0, Stand: 25.08.2016
f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
g: Ereignisse, welche zum Tode führten, sind enthalten

Verwendete Abkürzungen:

ASS: Acetylsalicylsäure; EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; exkl.: exklusive; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 105 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brilique[®] (Wirkstoff: Ticagrelor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ticagrelor	911,89 €
ASS (75 - 150 mg tgl.)	10,22 € - 20,44 €
Ticagrelor + ASS	922,11 € - 932,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
ASS (75 - 300 mg tgl.)	10,22 € - 16,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 9. November 2016
BAnz AT 09.11.2016 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 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 15. September 2016 (BAnz AT 27.10.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ticagrelor in dem Anwendungsgebiet „Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom“ gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2011 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ticagrelor

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Februar 2016:

Brilique®, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

– einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe die Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses, ist:

– eine ASS-Monotherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation, Studie PEGASUS-TIMI 54)¹:

Endpunkt-kategorie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Patienten mit Ereignis n (% ^a)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	5388	206 (4,4)	5391	256 (5,4)	0,80 [0,67; 0,96]; 0,018
kardiovaskuläre Mortalität	5388	119 (2,6)	5391	167 (3,6)	0,71 [0,56; 0,90]; 0,004
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall					
Gesamt	5388	373 (7,9)	5391	463 (9,6)	0,80 [0,70; 0,91]; 0,001
Myokardinfarkt (tödlich/nicht tödlich)	5388	230 (4,8)	5391	274 (5,6)	0,83 [0,70; 0,99]; 0,041

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A16-15, Version 1.0, Stand: 29. Juni 2016



Endpunkt-kategorie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Endpunkt					HR [95 %-KI]; p-Wert
Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich)	5388	71 (1,5)	5391	95 (2,0)	0,74 [0,55; 1,01]; 0,058
instabile Angina Pectoris ^b	5388	32 (0,7)	5391	29 (0,6)	1,10 [0,66; 1,82]; 0,714
TIA ^c	5388	10 (0,2)	5391	15 (0,3)	0,66 [0,30; 1,48]; 0,315
	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Werte Studienbeginn ^d	N	Werte Studienbeginn ^d	
		Änderung Studienende		Änderung Studienende	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	4529	75,5 (17,4)	4570	75,8 (17,2)	0,0 [-0,7; 0,8]; 0,90
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
Kombinierter Endpunkt: Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt ^g	5322	659 (12,4)	5331	259 (4,9)	2,55 [2,22; 2,93]; < 0,001 ^f
Schwere Blutungen	5322	145 (2,7)	5331	59 (1,1)	2,46 [1,82; 3,32]; < 0,001 ^f
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	5322	542 (10,2)	5331	204 (3,8)	2,66 [2,28; 3,11]; < 0,001 ^f
Dyspnoe	5322	738 (13,9)	5331	306 (5,7)	2,42 [2,13; 2,75]; < 0,001 ^f
SUE					
Gesamt (inkl. Blutungen) ^g	5322	1178 (22,1)	5331	1178 (22,1)	1,00 [0,93; 1,08]; 0,974 ^f
exkl. Blutungen ^g	5322	1044 (19,6)	5331	1111 (20,8)	0,94 [0,87; 1,02]; 0,130 ^f
Abbruch wegen UE					
Gesamt (inkl. Blutungen)	5322	829 (15,6)	5331	429 (8,0)	1,94 [1,73; 2,16]; < 0,001 ^f
exkl. Blutungen ^g	5322	601 (11,3)	5331	371 (7,0)	1,62 [1,43; 1,84]; < 0,001 ^f

a: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse

b: Umfasst Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Eintreten der letzten Symptome zur Hospitalisierung der Patienten geführt haben

c: Umfasst Ereignisse, die innerhalb von 48 Stunden nach Eintreten der letzten Symptome zur Hospitalisierung der Patienten geführt haben

d: Dargestellt ist die Analyse der Werte zum Zeitpunkt EOT. Diese entspricht einer LOCF-Analyse der FAS-Population.

e: Daten aus dem IQWiG-Addendum A16-52, Version 1.0, Stand: 25.08.2016

f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

g: Ereignisse, welche zum Tode führten, sind enthalten

Verwendete Abkürzungen:

ASS: Acetylsalicylsäure; EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; exkl.: exklusive; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 105 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brilique® (Wirkstoff: Ticagrelor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ticagrelor	911,89 €
ASS (75 – 150 mg tgl.)	10,22 € – 20,44 €
Ticagrelor + ASS	922,11 € – 932,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
ASS (75 – 300 mg tgl.)	10,22 € – 16,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. März 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Ticagrelor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ticagrelor
- **Handelsname:** Brilique®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-220)

- [Modul 1 \(197.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1421/2016-03-16_Modul1_Ticagrelor.pdf)
- [Modul 2 \(334.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1422/2016-03-16_Modul2_Ticagrelor.pdf)

- [Modul 3 \(726.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1423/2016-03-16_Modul3A_Ticagrelor.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1423/2016-03-16_Modul3A_Ticagrelor.pdf)
- [Modul 4 \(2.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1424/2016-03-16_Modul4A_Ticagrelor.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1424/2016-03-16_Modul4A_Ticagrelor.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(822.8 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1426/Informationen_zVT_Ticagrelor_D-220.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1426/Informationen_zVT_Ticagrelor_D-220.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ticagrelor (Brilique®)

Neues Anwendungsgebiet vom 18. Februar 2016

Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1-3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln, ist:

- eine ASS-Monotherapie.

Neben dem oben genannten Thrombozytenaggregationshemmer wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der ggf. vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulantien, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperliches Training) vorausgesetzt.

Stand der Information: November 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2016
- Mündliche Anhörung: 08.08.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ticagrelor%20-%202016-04-01-D-220>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ticagrelor - 2016-04-01-D-220*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 beigefügt 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 08.08.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.01.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/>)

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.08.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 01.08.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.07.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.07.2016
Bundesverband Interventioneller Kardiologen e.V. (BIK)/ Prof. Dr. Vester	20.07.2016
Bayer Vital GmbH	21.07.2016
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	22.07.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.07.2016

3. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Lützelberger, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Riedel, Fr."	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Müller-Löbnitz, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Katja Rohwedder, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Creutzig, Hr. Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wille, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Dietze, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)						
Landmesser, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Nehls, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

4.1 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	22.07.2016
Stellungnahme zu	Ticagrelor (Brilique®) 60 mg Filmtabletten
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *AstraZeneca GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Ticagrelor/Brilique® 60 mg Filmtabletten (im Folgenden Ticagrelor 60 mg) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2016 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht. Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg zusammenfassend zu dem Schluss, dass es „<i>einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie</i>“ gibt [30].</p> <p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) stimmt der Bewertung des IQWiG in der Mehrzahl der in die Bewertung eingeflossenen Aspekte zu, möchte jedoch zu verschiedenen allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg Stellung beziehen.</p>	
<p>Die Stellungnahme von AstraZeneca adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <p><u>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wesentliche Aspekte der Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg aus Sicht von AstraZeneca 2. Hinweis zum Anwendungsgebiet gemäß deutscher Fachinformation zu Brilique® 60 mg 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Therapeutischer Bedarf in der zulassungsrelevanten Hochrisiko-Population</p> <p><u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</u></p> <p>4. Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung</p> <p>5. Dyspnoen unter der Behandlung mit Ticagrelor 60 mg</p> <p>6. Grenzwert für Nierenfunktionsstörungen/Anteil der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</p> <p>7. Erläuterung der Auswahl der ICD-10 Codes für die Herleitung der Zielpopulation</p> <p>8. Nachträgliche Datenlieferung im Rahmen der Stellungnahme</p> <p>Die aufgeführten Aspekte werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben und die Bewertung des IQWiG aus Sicht von AstraZeneca kommentiert.</p>	
1. Wesentliche Aspekte der Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg aus Sicht von AstraZeneca	
<p>Dieser Stellungnahme liegt die Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg gemäß § 35 a SGB V, veröffentlicht am 01.07.2016, zugrunde [30].</p> <p>Ticagrelor 60 mg gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist, gemäß Zulassung, die am 18.02.2016 von der Europäischen Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) für Ticagrelor 60 mg erteilt wurde, indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (Abschnitt 4.1. der Fachinfor-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mation von Ticagrelor 60 mg): „... wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko</p> <p>für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden“ (Abschnitt 4.2. der Fachinformation von Ticagrelor 60 mg) [4]. Die Patientengruppen, die basierend auf den Ergebnissen der PEGASUS-TIMI 54-Studie von Ticagrelor 60 mg am meisten profitieren, werden somit gemäß Zulassung durch den Zeitpunkt der Therapieinitiierung sowie einer besonderen Risikokonstellation definiert.</p> <p>Das Risiko schwerwiegender Folgeereignisse nach einem Myokardinfarkt (kardiovaskulärer (<i>Cardiovascular</i>, CV) Tod, MI, Schlaganfall) ist auch langfristig, d. h. mehr als ein Jahr nach einem MI, sehr hoch. In einer großen epidemiologischen Studie erlitt etwa einer von fünf Patienten innerhalb von drei Jahren nach 1-jähriger ereignisfreier Zeit ein weiteres Ereignis [22]. Nach dem ersten Jahr nach MI steigt die kumulative Inzidenzrate von kardiovaskulären Ereignissen über die Zeit weiter linear an. Hohe Raten schwerwiegender Folgeereignisse zeigten auch mehrere nationale und internationale Studien [33, 52]. Das langfristig hohe Risiko ist i. d. R. auf eine chronische atherosklerotische Grunderkrankung zurückzuführen, die in der Zielpopulation meist bereits weit</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fortgeschritten ist und/oder aufgrund der Risikofaktoren besonders schnell voranschreitet [34, 44].</p> <p>Der derzeitige Therapiestandard zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse bei allen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte, selbst wenn keine speziellen Risikofaktoren vorliegen, ist der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) ASS. Ungeachtet dessen, d. h. selbst unter ASS-Dauerbehandlung, bleibt ein hohes Risiko für Folgeereignisse für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (Gesamtmortalität / CV-Todesfälle im REACH-Register: 13,5 % / 8,8 % innerhalb von 4 Jahren [9]).</p> <p>Es besteht somit ein bedeutsamer therapeutischer Bedarf für neue und effektivere Therapieoptionen im Rahmen einer multifaktoriellen Sekundärprävention. Bei den besonders gefährdeten Hochrisiko-Patienten nach Myokardinfarkt adressiert eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit Ticagrelor 60 mg/ASS diesen Bedarf deutlich besser als bisher, auch unter Berücksichtigung der dabei zu erwartenden höheren Rate an unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Ticagrelor ist ein oraler, reversibel und selektiv bindender P2Y₁₂-Rezeptorantagonist aus der neuen chemischen Substanzklasse der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP). Der P2Y₁₂-Rezeptor spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaktivierung und -aggregation [17]. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS basiert dagegen auf einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) [7].</p> <p>Um den Zusatznutzen i. S. von § 35 a SGB V zu zeigen, kommt als</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ticagrelor in Kombination mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in der hier vorliegenden Indikation aus Sicht des G-BA und von AstraZeneca übereinstimmend ASS als Monotherapie in einem Dosisbereich von 75 - 175 mg zusätzlich zur einer begleitenden Standardtherapie und Maßnahmen zur adäquaten Lebensführung in Betracht [25].</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg wurden im vorgelegten Nutzendossier Daten zur zulassungsrelevanten Population aus der klinischen Studie PEGASUS-TIMI 54, auf deren Ergebnissen die Zulassung von Ticagrelor 60 mg basiert, herangezogen.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg, veröffentlicht am 01.07.2016, kommt das IQWiG zusammenfassend zu dem Schluss, dass ein „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie“ vorliegt [30].</p> <p>In Abweichung zur Bewertung des IQWiG erachtet AstraZeneca auch weiterhin einen insgesamt <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen für Ticagrelor 60 mg als angemessen, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt ([15]; siehe auch Nutzendossier Modul 1).</p> <p>Dies begründet sich zum einen in der Schwere der Erkrankung und zum anderen in der nachhaltigen und deutlichen Reduktion der allgemeinen und krankheitsspezifischen (CV- und KHK-) Mortalität sowie der Vermeidung von nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (siehe auch Nutzendossier Modul 1) und wird im Folgenden, neben den anderen Aspekten dieser Stellungnahme, erklärend dargestellt.</p>	<p>ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine ASS-Monotherapie. <p>Für den Wirkstoff ASS regelt die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsabschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht der verordnungsfähigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel)) die Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsabschluss: Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) ist als Thrombozytenaggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall so-wie nach arteriellen Eingriffen verordnungsfähig.</p> <p>Unbenommen einer Verordnungsfähigkeit bis zu 300 mg wird der niedrig dosierte Einsatz von ASS (75 bis 175 mg/Dosiseinheit) ebenfalls als adäquat eingestuft.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbe-</p>

Stellungnehmer: *AstraZeneca GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Hinweis zum Anwendungsgebiet gemäß deutscher Fachinformation zu Brilique® 60 mg</p>	
<p>Ticagrelor 60 mg ist gemäß Zulassung, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. Die Anwendung wird im Abschnitt 4.2. weiter präzisiert: „... wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem <u>mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch <u>bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden</u>“ [4].</u></p> <p>AstraZeneca möchte der guten Ordnung halber darauf hinweisen, dass die Darstellung des Anwendungsgebietes in der IQWiG-Bewertung, beispielhaft aus Tabelle 2, S. 3 zitiert</p> <p>„Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses.</p>	<p>Brilique®, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation). <p>Die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg kann gemäß Zulassung nach einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder direkt im Anschluss bzw. innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behand-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>b: 1 - 3 Jahre zurückliegend“ [30]</i></p> <p>nicht dem aktuellen Wortlaut des in der Fachinformation beschriebenen Indikationsgebietes entspricht (siehe oben).</p> <p>Gemäß Fachinformation sind Patienten Teil der Zielpopulation, wenn diese einen letzten MI vor mehr als einem Jahr und weniger als zwei Jahren (> 1 und ≤ 2 Jahren) oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor erlitten. Die Angabe des IQWiG, dass ein MI ein bis drei Jahre (1 bis 3 Jahre) zurückliegen müsste, entspricht demnach nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet.</p> <p>Dies gilt für alle Passagen der IQWiG-Bewertung, in welchen das Anwendungsgebiet mit der Angabe <i>1 - 3 Jahre</i> präzisiert wird.</p> <p>Fazit:</p> <p>Für die Nutzenbewertung hat diese Abweichung in der Darstellung jedoch keine Konsequenz, denn das IQWiG hat korrekterweise ohnehin nur die zulassungsrelevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie betrachtet (vgl. Ausführungen auf S. 4 des IQWiG-Berichts [30]).</p>	<p>lung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Aufgrund dieser Zulassung wird durch den pharmazeutischen Unternehmer nur ein Teil der Population der Studie PEGASUS-TIMI 54 als relevant identifiziert und im Folgenden als relevante Teilpopulation bezeichnet.</p>
<p>3. Therapeutischer Bedarf in der zulassungsrelevanten Hochrisiko-Population</p>	
<p>Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in der westlichen Welt die Volkskrankheit Nummer eins und stellen, auch in Deutschland, die häufigsten Todesursachen dar [50].</p> <p>Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die klinische Folge einer chronisch progredient verlaufenden Atherosklerose. Der Myokardinfarkt als</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>akute und unmittelbar lebensbedrohliche Manifestation der KHK ist ein Zeichen für einen gefährlich fortgeschrittenen atherosklerotischen Prozess [23, 34, 36, 44].</p> <p>Ist die Atherosklerose weit fortgeschritten und/oder das Herz stark vorgeschädigt (bei höherem Alter, Vorliegen von Mehrgefäßerkrankung oder >1 MI in der Anamnese) [1, 21, 32, 49, 53] und/oder liegen bestimmte Begleiterkrankungen vor, die die Atherosklerose maßgeblich beschleunigen (Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung)[26, 35, 38, 46, 47], haben die Patienten nach einem Myokardinfarkt ein besonders hohes Risiko kurz- und langfristig schwerwiegende Folgeereignisse zu erleiden (CV-Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) [8, 9, 11-14, 16, 20, 27, 28, 31, 33, 37, 39-42, 45, 55, 57, 59] (siehe auch Modul 3 des Nutzen dossiers zu Ticagrelor 60 mg).</p> <p>Vor dem Hintergrund des langfristig hohen Risikos für schwerwiegende Folgeereignisse empfehlen nationale und internationale Leitlinien bei allen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte, selbst wenn keine speziellen Risikofaktoren vorliegen, eine umfassende und konsequente multifaktorielle Sekundärprävention, welche unbedingt auch eine thrombozytenaggregationshemmende Dauerbehandlung mit dem derzeitigen Therapiestandard ASS einschließt [14, 37, 41, 43, 48, 51]. Trotz des etablierten Einsatzes empfohlener sekundärpräventiver Maßnahmen, vor allem ASS, bleibt das Risiko für Folgeereignisse weiterhin hoch [9, 10].</p> <p>Die bisher empfohlene Dauer der DAPT von einem Jahr nach MI beruht im Wesentlichen auf den Behandlungsdauern von randomisierten kontrollierten Studien (z. B. PLATO) [54, 58, 60] und ist nicht durch pathophysiologische Daten begründet. Die Studienergebnisse erlauben</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweck-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine Aussage über den Wert einer darüber hinausgehenden DAPT.</p> <p>Ticagrelor 60 mg wurde in der PEGASUS-TIMI 54-Studie bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor über einen längeren Zeitraum nach MI untersucht.</p> <p>Besonders hervorzuheben ist dabei, dass die Therapie mit Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS in der zulassungsrelevanten Population im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie sowohl die Gesamt- als auch die krankheitsspezifische Mortalität statistisch signifikant reduziert [3, 30].</p> <p>Auch das Risiko für weitere (nicht unmittelbar tödliche) schwerwiegende Folgeereignisse wurde in der zulassungskonformen Population reduziert [3, 30]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Ticagrelor 60 mg zusätzlich zum derzeitigen Therapiestandard, einer Monotherapie mit ASS, aufgrund seines positiven Nutzen-Risiko-Profiles bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses zugelassen [4].</p> <p>In dieser speziellen Hochrisiko-Population rechtfertigen die Schwere der Erkrankung, das hohe ischämische Risiko und der nachgewiesene Effekt eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg zusätzlich zu ASS trotz des erwartungsgemäß erhöhten Blutungsrisikos unter einer DAPT.</p> <p>Fazit: Die Grunderkrankung Atherosklerose ist für das langfristig hohe Folgeereignis-Risiko bei Patienten nach Myokardinfarkt verantwortlich. Besonders gefährdet sind Patienten mit speziellen Risikofaktoren. Bei diesen Patienten senkt Ticagrelor 60 mg (in Kombination mit ASS) die</p>	<p>mäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität (HR: 0,80, 95%-KI [0,67; 0,96], p = 0,018) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Dieser ist hauptsächlich durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,71, 95%-KI [0,56; 0,90], p = 0,004) bedingt. Die absoluten Effekte auf die Gesamtmortalität (4,4 % vs. 5,4 %) sowie die kardiovaskuläre Mortalität (2,6 % vs. 3,6 %) sind als gering einzustufen. Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI vor. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS zeigt. In der vorliegenden Indikation ist zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine medizinische Rationale bekannt für einen Vorteil in der Therapie mit Ticagrelor für die Patientenpopulation mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Aufgrund der zudem widersprüchlichen Effektmodifikation durch das Merkmal BMI in weiteren, der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkten der Kategorie Morbidität bleibt für die Aussagen zum Zusatznutzen die Effektmodifika-</p>

Stellungnehmer: *AstraZeneca GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamt- sowie krankheitsspezifische Mortalität und deckt damit den hohen therapeutischen Bedarf.	tion durch das Merkmal BMI unberücksichtigt. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein geringer Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 6, Z. 28 ff	4. Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung	
	<p><i>IQWiG Nutzenbewertung:</i></p> <p><i>„Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht infrage.</i></p> <p><i>Zusammenfassend gibt es zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie.“ [30].</i></p> <p><i>Stellungnahme AstraZeneca:</i></p> <p>AstraZeneca stimmt der Bewertung des IQWiG zum Zusatznutzen weitestgehend zu, kommt jedoch zu einer anderen Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg.</p> <p>AstraZeneca vertritt die Position, dass es für Ticagrelor in Kombination mit ASS (Ticagrelor 60 mg/ASS) angemessen ist, einen</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteilen in der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Nachteile werden in der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere Blutungen abgeleitet. Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p><i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Dies wird im Folgenden begründet:</p> <p>Zur Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg/ASS wurden in dem der Bewertung zugrunde liegenden Nutzendossier patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen <i>Mortalität, Morbidität</i> und <i>Nebenwirkungen</i> betrachtet.</p> <p>Die <i>Mortalität</i> ist der wichtigste patientenrelevante Endpunkt. Aufgrund der chronischen Grunderkrankung, d. h. der Atherosklerose, haben Hochrisiko-Patienten, die über den stattgehabten Myokardinfarkt hinaus zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, ein langfristig anhaltendes sehr hohes Risiko für weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (CV Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) [8, 9, 11-14, 16, 20, 27, 28, 31, 33, 37, 39-42, 45, 55, 57, 59]. Dafür können sowohl Verschlüsse im koronaren Gefäßabschnitt, der beim Erstinfarkt betroffen war, als auch neue Verschlüsse in anderen Bereichen der Koronar- oder weiterer wichtiger Arterien verantwortlich sein [52]. Häufig sind solche Zweitereignisse ebenfalls akut lebensbedrohlich oder verlaufen fatal [31, 33].</p> <p>Die thrombozytenaggregationshemmende Therapie wird mit dem Ziel durchgeführt, weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern und dadurch die CV- und KHK-Mortalität</p>	<p>insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen, mit Ausnahme der Erhebung des Gesundheitszustandes mittels des EQ-5D VAS, als niedrig eingestuft.</p> <p>Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 %</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>zu reduzieren [43, 56].</p> <p>Als Folge der verringerten CV-Mortalität sollte zudem auch ein Effekt auf die Gesamtmortalität nachweisbar sein. Diese Therapieziele hat Ticagrelor 60 mg/ASS in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie vollumfänglich erreicht.</p> <p>Alle betrachteten Mortalitätsendpunkte, sowohl die allgemeinen als auch die krankheitsspezifischen Mortalitätsraten, wurden in der Zulassungspopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie statistisch signifikant zugunsten von Ticagrelor 60 mg/ASS gesenkt (Gesamtmortalität um 20 %; Reduktion der CV-Mortalität um 29 %; Reduktion der KHK-Mortalität um 28 %; Tabelle 1), wie im Nutzendossier zu dieser Stellungnahme dargelegt.</p>	<p>der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.</p> <p>Zudem wurden keine Daten für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung. Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																												
	<p>Tabelle 1: Ergebnisse zur Mortalität der PEGASUS-TIMI 54-Studie (zulassungsrelevante Patientenpopulation)</p> <table border="1" data-bbox="277 679 1133 1165"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Ticagrelor 60 mg + ASS</th> <th colspan="2">ASS-Monotherapie</th> <th rowspan="2">Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert^a</th> </tr> <tr> <th>n/N (KM%)</th> <th>m (%)</th> <th>n/N (KM%)</th> <th>m (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CV-Mortalität</td> <td>119/5.388 (2,6 %)</td> <td>5.269 (97,8 %)</td> <td>167/5.391 (3,6 %)</td> <td>5.224 (96,9 %)</td> <td>0,71 [0,56; 0,90]; 0,004</td> </tr> <tr> <td>KHK-bezogene Mortalität</td> <td>75/5.388 (1,6 %)</td> <td>5.313 (98,6 %)</td> <td>104/5.391 (2,1 %)</td> <td>5.287 (98,1 %)</td> <td>0,72 [0,53; 0,97]; 0,028</td> </tr> <tr> <td>Gesamt-mortalität</td> <td>206/5.388 (4,4 %)</td> <td>5.182 (96,2 %)</td> <td>256/5.391 (5,4 %)</td> <td>5.135 (95,3 %)</td> <td>0,80 [0,67; 0,96]; 0,018</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Ticagrelor 60 mg + ASS		ASS-Monotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n/N (KM%)	m (%)	n/N (KM%)	m (%)	CV-Mortalität	119/5.388 (2,6 %)	5.269 (97,8 %)	167/5.391 (3,6 %)	5.224 (96,9 %)	0,71 [0,56; 0,90]; 0,004	KHK-bezogene Mortalität	75/5.388 (1,6 %)	5.313 (98,6 %)	104/5.391 (2,1 %)	5.287 (98,1 %)	0,72 [0,53; 0,97]; 0,028	Gesamt-mortalität	206/5.388 (4,4 %)	5.182 (96,2 %)	256/5.391 (5,4 %)	5.135 (95,3 %)	0,80 [0,67; 0,96]; 0,018	ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.
Endpunkt	Ticagrelor 60 mg + ASS		ASS-Monotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a																									
	n/N (KM%)	m (%)	n/N (KM%)	m (%)																										
CV-Mortalität	119/5.388 (2,6 %)	5.269 (97,8 %)	167/5.391 (3,6 %)	5.224 (96,9 %)	0,71 [0,56; 0,90]; 0,004																									
KHK-bezogene Mortalität	75/5.388 (1,6 %)	5.313 (98,6 %)	104/5.391 (2,1 %)	5.287 (98,1 %)	0,72 [0,53; 0,97]; 0,028																									
Gesamt-mortalität	206/5.388 (4,4 %)	5.182 (96,2 %)	256/5.391 (5,4 %)	5.135 (95,3 %)	0,80 [0,67; 0,96]; 0,018																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Quelle: [3] Datenschnitt: nach 36 Monaten a: Anhand des <i>Cox-Proportional-Hazard-Modells</i> mit <i>Behandlungsgruppe</i> als einziger erklärender Variable berechnet. ASS: Acetylsalicylsäure; CV: <i>Cardiovascular</i>; kardiovaskulär HR: <i>Hazard Ratio</i>; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; KM (%):Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; n: Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse</p> <p>Der Effekt nimmt mit zunehmender Studiendauer sogar kontinuierlich zu, was auf einen nachhaltigen Mortalitätseffekt hinweist. Das heißt, dass durch Ticagrelor 60 mg/ASS über den Betrachtungszeitraum ein für den Patienten fatales (irreversibles) Ereignis als Folgeerscheinung der Atherosklerose verhindert werden kann. Dies bedeutet auch, dass mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 1 % im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der zugrunde gelegten GKV-Zielpopulation von etwa 100.000 Patienten pro Jahr [30], 1.000 kardiovaskulär bedingte Sterbefälle innerhalb von drei Jahren verhindert werden können.</p> <p>Damit werden die Ergebnisse der PLATO-Studie in der Sekundärprävention nach MI auch in einem längerfristigen Setting bestätigt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Für die Beurteilung des spezifischen Mortalitäts-Effektes von Ticagrelor 60 mg ist neben der Gesamtmortalität insbesondere die krankheitsspezifische Mortalität, d. h. die CV-Mortalität, relevant. In dieser Mortalitäts-Subkategorie war der Effekt von Ticagrelor 60 mg mit einer Reduktion um 29 % in besonderer Weise ausgeprägt.</p> <p>AstraZeneca hält es aufgrund der oben beschriebenen Situation und vor dem Hintergrund der sich in der Formulierung des Anwendungsgebietes durch die Zulassungsbehörde widerspiegelnden therapeutischen Intention „zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse“ [4] für geboten, die um fast ein Drittel reduzierte CV-Mortalität ebenfalls für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p>Zudem wurde der Endpunkt CV-Mortalität in der Nutzenbewertung von Ticagrelor 90 mg (Indikation ACS, PLATO-Studie) im Beschluss des G-BA (Beschluss veröffentlicht am 19.01.2012) ebenfalls berücksichtigt und zur Ableitung des Zusatznutzens und dessen Ausmaßes herangezogen [24, 29]. Die Berücksichtigung der CV-Mortalität als Endpunkt zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist demnach auch mit dem in der Ticagrelor-Erstbewertung gewählten Vorgehen konsistent.</p> <p>Die derzeitige Standardtherapie zur Prävention athero-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>thrombotischer Ereignisse, die ASS Monotherapie, erhielt vor über 20 Jahren, im Jahr 1993, die Zulassungserweiterung für die Prophylaxe erneuter kardiovaskulärer Ereignisse nach Myokardinfarkt und ist seither die thrombozytenaggregations-hemmende Substanz der ersten Wahl in diesem Indikationsgebiet [14, 37, 41, 48].</p> <p>In der Zulassungspopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie konnte mit Ticagrelor 60 mg/ASS gegenüber der zVT ASS-Monotherapie, die dem bisherigen <i>Standard of Care</i> entspricht, gemäß AM-NutzenV eine nachhaltige und bisher nicht erreichte statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Nutzendimension <i>Mortalität</i> gezeigt werden ([15], siehe auch Nutzendossier Modul 1).</p> <p>Es ist insbesondere hervorzuheben, dass der positive Gesamtmortalitätseffekt auf die gewünschte Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität - hier CV-Mortalität - zurückgeführt werden kann. Ein Effekt in Hinblick auf eine Mortalitätsreduktion von Ticagrelor 60 mg wird zu allererst beim Endpunkt CV-Mortalität erwartet; diese konnte hier um fast ein Drittel (29%) reduziert werden (Tabelle 1).</p> <p>Ebenso sprechen der gezeigte positive Effekt von Ticagrelor 60 mg bei dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (MACE), welcher auch <i>Morbiditäts</i>-Endpunkte einschließt, sowie der vom</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>IQWiG in seinem Bericht zusätzlich geschlussfolgerte morbiditätsrelevante Zusatznutzen bei unter 65-Jährigen (Schlaganfälle) für einen <i>beträchtlichen</i> therapierelevanten Nutzen von Ticagrelor 60 mg in dieser Hochrisiko-Population.</p> <p>Eine DAPT mit Ticagrelor 60 mg/ASS ist zwar mit mehr Blutungen assoziiert als eine ASS-Monotherapie, Blutungen mit besonders schwerem Ausgang (fatale und intrakranielle Blutungen) traten mit Ticagrelor 60 mg/ASS und der zVT insgesamt jedoch vergleichbar selten auf. Die meisten der Blutungsereignisse waren gut beherrsch- und behandelbar. Das höhere Blutungsrisiko muss deshalb wie auch richtigerweise vom IQWiG vorgenommen [30] vor dem Hintergrund des Mortalitäts- und Morbiditätsvorteils von Ticagrelor 60 mg beurteilt werden. Das Institut gelangt dabei in seiner Gesamteinschätzung zu dem Schluss, dass „<i>die negativen Effekte [...] die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht infrage [stellen]“ [30].</i></p> <p>Ein Zusatznutzen in lediglich geringem Ausmaß würde bedeuten, dass eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens [...] erreicht wird [15]. Darunter wird in der AM-NutzenV insbesondere eine Verringerung von <u>nicht schwerwiegenden</u> Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>verstanden [15]. Ticagrelor 60 mg erzielt jedoch eine bedeutsame Reduktion der (CV-) <u>Mortalität</u> und weiterer <u>schwerwiegender</u> Folgeereignisse. Dies rechtfertigt aus Sicht von AstraZeneca einen <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen für Ticagrelor 60 mg in der Gesamtbewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Gesamtabwägung basierend auf der statistisch signifikanten, nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Reduktion der allgemeinen und krankheitsspezifischen Mortalität sowie der deutlichen Vermeidung von MI. Die robusten und konsistenten Wirksamkeitseffekte von Ticagrelor 60 mg/ASS überwiegen die i. d. R. gut beherrsch- und behandelbaren Risiken deutlich.</p>	
S. 31, Z. 1 ff.	5. Dyspnoen unter Behandlung mit Ticagrelor 60 mg	
	<p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Es ergibt sich für Dyspnoen ein Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS [Ausmaß beträchtlich].“ [30]</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Stellungnahme AstraZeneca:</p> <p>Das IQWiG ordnet den höheren Schaden bei dem Endpunkt <i>Dyspnoen</i> das Ausmaß <i>beträchtlich</i> zu (siehe Nutzenbewertung Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet), Tabelle 18, S. 39 [30]). Dies stimmt nicht mit der Einschätzung von AstraZeneca überein. AstraZeneca stuft das Ausmaß des höheren Schadens als <i>gering</i> ein und begründet dies im Folgenden.</p> <p>In der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie waren Dyspnoen in der Regel benigne, reversible und insbesondere bei Therapiebeginn auftretende unerwünschte Ereignisse (UE). Den Schweregrad stufen die Prüfarzte meist als mild oder moderat ein [3].</p> <p>Die Dyspnoe ist eine unter Ticagrelor-Behandlung bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung [4, 5]. Schon in dem für Ticagrelor 90 mg am 03.12.2010 zugelassenen Anwendungsgebiet ACS wurden Dyspnoen als sehr häufige UE berichtet, die aber üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität waren [54]. Dadurch, dass Ticagrelor im Versorgungsalltag seit über fünf Jahren eingesetzt wird, ist das <i>Disease-Management</i> dieses UE gut etabliert, die Dyspnoe in ihrem Verlauf meist mild oder moderat und damit sehr gut handhabbar.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Das gute <i>Disease-Management</i> wird auch in der Patienten-Gebrauchsinformation (GI) von Ticagrelor 60 mg detailliert beschrieben. Dyspnoen werden in der GI unter der Nebenwirkung <i>Gefühl von Kurzatmigkeit</i> leicht verständlich beschrieben.</p> <p>Der Patient wird darauf hingewiesen, dass diese Nebenwirkung bei einer Therapie mit Ticagrelor 60 mg häufig auftreten kann, die Kurzatmigkeit im Allgemeinen leicht ist und sich als plötzliches, unerwartetes Bedürfnis nach Atemluft, das gewöhnlich im Ruhezustand in den ersten Wochen der Behandlung auftritt und in der Regel wieder zurückgeht, zeigt [6].</p> <p>Somit wird der Patient im Vorfeld darauf hingewiesen, dass diese Nebenwirkung auftreten kann und anhand welcher Symptomatik sie sich erkennen lässt, in der Regel reversibel und nur von begrenzter Dauer ist. Das Auftreten von Kurzatmigkeit ist somit seitens des Patienten gut einzuschätzen und händelbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dyspnoe wird unter Bezugnahme auf die AM-NutzenV als nicht schwerwiegende Nebenwirkung klassifiziert. Das Ausmaß</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,42, 95%-KI [2,13; 2,75], $p < 0,001$). Es lässt sich damit für Dyspnoe ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	des höheren Risikos, eine Dyspnoe zu erleiden, sollte deshalb vor dem Hintergrund der hier dargestellten Aspekte als gering eingestuft werden.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 48/58, Z. 8/12 ff.	6. Grenzwert zu Nierenfunktionsstörungen	
	<p><i>IQWiG Nutzenbewertung:</i></p> <p><i>„Zum Anteil der Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung liefert der pU in seinen Ergebnistabellen (Tabelle 4-13 in Modul 4 A) voneinander abweichende Angaben. In der relevanten Teilpopulation liegt demnach bei ca. 6 % der Patienten eine chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung vor (siehe auch Tabelle 9), während ca. 20 % eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen. Die beiden Angaben basieren jeweils auf derselben Operationalisierung, nämlich einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min. <u>Diese Diskrepanz der Angaben lässt sich auf Basis der Studienunterlagen nicht aufklären.</u>“ [30]</i></p> <p><i>„...um die oben angegebenen Risikofaktoren, abgesehen von der chronischen nicht terminalen Nierenfunktionsstörung, zu berücksichtigen. Um diesen Faktor zu berücksichtigen, legt der pU Subgruppenanalysen zur Kreatinin-Clearance zu Studieneinschluss zum Trennwert < 60 ml/min und ≥ 60 ml/min vor. <u>Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, inwiefern diese Analysen den Risikofaktor</u></i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p><u>chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung abbilden, so dass die Auswertungen nach Subgruppen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen werden</u> (zum Kommentar siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).“ [30]</p> <p>Stellungnahme AstraZeneca:</p> <p>AstraZeneca möchte zu diesem Punkt Folgendes darlegen:</p> <p>Eine chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung bzw. eine chronische Niereninsuffizienz wird nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Kenntnisse anhand der Kreatinin-Clearance diagnostiziert. Der im Nutzendossier gewählte Trennpunkt für das Subgruppenmerkmal Kreatinin-Clearance (< 60; ≥ 60 ml/min) entspricht dem Diagnosekriterium für eine chronische Nierenkrankheit (<i>Chronic Kidney Disease, CKD</i>) [18].</p> <p>In der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde zum einen das Vorliegen einer chronischen, nicht terminalen Nierenfunktionsstörung im Rahmen der Risikofaktor-Erhebung für den Einschluss in die Studie erhoben. Zur Erfüllung der Einschlusskriterien reichte das Vorliegen nur eines zusätzlichen atherothrombotischen Risikofaktors (d. h. zusätzlich zum notwendigen Herzinfarkt in der Vorgeschichte) aus.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Da Patienten ≥ 65 Jahre bspw. bereits einen Risikofaktor erfüllten, wurde für diese Patienten unter Umständen nicht mehr dokumentiert, ob weitere Risikofaktoren, wie eine chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung, vorlagen. Dies erklärt die vom IQWiG in Tabelle 9 identifizierte Zahl von 6 %: Das heißt, nur bei 6 % der Patienten war das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz derjenige zusätzliche Risikofaktor, der zum Studieneinschluss führte.</p> <p>Zum anderen wurde der Anteil an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zur <i>Baseline</i> erhoben. Die verwendete Operationalisierung zur Erhebung der jeweiligen Parameter, sowohl für den Studieneinschluss, als auch zur Bestimmung der <i>Baseline</i>-Charakteristika, war identisch (Operationalisierung mittels $GFR < 60$ ml/min oder ≥ 60 ml/min nach <i>Cockcroft Gault</i> Gleichung).</p> <p>Anhand der in einem Zentrallabor bestimmten Ausgangslaborwerte (u. a. Kreatinin und Kreatinin-Clearance) wurde der Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zur <i>Baseline</i> dokumentiert. Daraus erklärt sich die Zahl von 20 %: d. h., 20 % der Studienpatienten hatten zur <i>Baseline</i> eine chronische Niereninsuffizienz als Komorbidität. Hieraus erklären sich die unterschied-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>lichen Anteile an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die dargestellten Subgruppenanalysen mit dem beschriebenen Trennpunkt bilden den Risikofaktor <i>chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung</i> aus Sicht von AstraZeneca adäquat ab. Der unterschiedliche Zweck der Erfassung chronisch nicht-terminaler Nierenfunktionsstörungen (einerseits als Risikofaktor zum Studieneinschluss, andererseits als Vollerfassung der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) erklärt zudem die vom IQWiG beobachtete Diskrepanz.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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, Z. 37 ff.	7. Erläuterung der Auswahl der ICD-10 Codes für die Herleitung der Zielpopulation	
	<p><i>IQWiG Nutzenbewertung:</i></p> <p><i>„Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aufgrund der Unvollständigkeit der berücksichtigten ICD-10-Codes. Beispielsweise werden unspezifische Codierungen nicht in die Analyse einbezogen wie beispielsweise die ICD-10-Codes N18.89 (Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet) oder K72.9 (Leberversagen, nicht näher bezeichnet). Es ist davon auszugehen, dass dadurch Patienten vernachlässigt werden, die für die Ermittlung der Zielpopulation von Ticagrelor von Bedeutung wären. Dies betrifft sowohl die für die Behandlung mit Ticagrelor relevanten Risikofaktoren als auch die Kontraindikationen und Patientengruppen, für die Ticagrelor nicht empfohlen wird. Daher ist hier sowohl eine Unterschätzung als auch eine Überschätzung möglich“ [30]</i></p> <p><i>Stellungnahme AstraZeneca:</i></p> <p>AstraZeneca möchte zu diesem Punkt Folgendes darlegen:</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Da keine ausreichend differenzierten öffentlich verfügbaren epidemiologischen Angaben für die Zielpopulation von Ticagrelor vorlagen, wurde die Größe der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer auf Basis von Krankenkassendaten ermittelt. Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patienten-daten, die jedoch insbesondere aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind und tendenziell eine Unterschätzung darstellen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Für die in der Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg betrachtete erweiterte Sekundärprävention von Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren liegen für die betreffende Patientenpopulation keine ausreichend differenzierten öffentlich verfügbaren epidemiologischen Angaben vor. Da die erweiterte Sekundärprävention vor dem Hintergrund der Versorgung von Hochrisiko-MI-Patienten jedoch von großer Bedeutung ist, wurde zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation eine Studie mit GKV-Routinedaten durchgeführt. Die Zielpopulation wurde in mehreren Schritten hergeleitet. In einem ersten Schritt wurden Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte anhand stationärer Aufenthalte identifiziert. Da das Anwendungsgebiet Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses umfasst, wurden diese Patienten in einem zweiten Schritt anhand folgender prädefinierter Risikofaktoren identifiziert.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter mindestens 63 Jahre bei MI 2. Mindestens ein weiterer MI in der Vergangenheit. 3. Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus. 4. Angiographisch nachgewiesene Mehrgefäß-Erkrankung. 5. Niereninsuffizienz (ohne terminale Niereninsuffizienz). 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Die Risikofaktoren 2 bis 5 wurden anhand prädefinierter ICD-10 Codes geprüft. Zur Erhebung des Risikofaktors Niereninsuffizienz (ohne terminale Niereninsuffizienz) wurden die ICD-10 Codes N18.3 bis N18.4 definiert. Eine chronische Niereninsuffizienz i. S. einer chronischen Nierenkrankheit (CKD) liegt ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^3$ vor [19], sodass die ICD-10 Codes N18.1 und N18.2 nicht eingeschlossen wurden, da dort die GFR bei $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^3$ liegt.</p> <p>Da Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen werden sollten, wurde der ICD-10 Code N18.5 ebenfalls nicht berücksichtigt. Der Code N18.89 (Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet) wurde wegen seiner geringen Spezifität nicht berücksichtigt. Dieser Code basiert nicht auf der glomerulären Filtrationsrate und differenziert nicht zwischen den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz, was zu nicht erfassbaren Unter- oder Überschätzungen der Zielpopulation führen könnte. Eine Berücksichtigung dieses Codes würde keine genauere Schätzung der Zielpopulation ermöglichen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Zudem wurden Patienten, für die gemäß Fachinformation eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg kontraindiziert ist, und Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird, aus der Zielpopulation ausgeschlossen [4]. In diesem dritten Schritt wurden nur dauerhaft bestehende Kontraindikationen und Warnhinweise erfasst.</p> <p>Folgende Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg wurden erhoben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intrakranielle Blutungen 2. Schwere Leberfunktionsstörung 3. Begleittherapien mit starken CYP3A4-Inhibitoren <p>Der Code K72.9 (Leberversagen, nicht näher bezeichnet) wurde zur Erhebung der Kontraindikation <i>schwere Leberfunktionsstörung</i> aufgrund seiner geringen Spezifität nicht berücksichtigt, da er wahrscheinlich zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen würde. Laut Fachinformation von Ticagrelor 60 mg müssen nur Patienten mit <u>schwerer</u> Leberfunktionsstörung ausgeschlossen werden. Bei der unspezifischen Ziffer K72.9 kann jedoch nicht sichergestellt werden, dass nur Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ausgeschlossen werden.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>tionsstörung kodiert werden.</p> <p>Des Weiteren wurden folgenden Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird, definiert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Vorgeschichte2. Dialysepatienten3. Patienten mit Harnsäurenephropathie4. Patienten, die Mutterkornalkaloide erhalten <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca führt der an dieser Stelle diskutierte Aspekt zu keinerlei Änderungen hinsichtlich der Nutzenbewertung, sondern dient lediglich der Erläuterung des adäquaten methodischen Vorgehens bzgl. der Auswahl der ICD-10 Codes zur Herleitung der Zielpopulation. Basierend auf den obigen Erläuterungen wird die getroffene Auswahl der ICD-10 Codes zur Herleitung der Zielpopulation von AstraZeneca als methodisch richtig und ausreichend erachtet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.47, Z. 42 ff.	8. Nachträgliche Datenlieferung im Rahmen der Stellungnahme	
	<p><i>IQWiG Nutzenbewertung:</i></p> <p>Folgende Daten hat das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Ticagrelor 60 mg als fehlend aufgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>„Der pU liefert unvollständige Angaben für die Teilpopulation der Studie, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (von ihm benannt als „zulassungskonforme Population“). Fehlende Angaben für die relevante Teilpopulation betreffen die bereits in Abschnitt 2.7.2.2 genannten Patientencharakteristika sowie die Behandlungs- und Beobachtungsdauern.“ [30]</i> 2. <i>„Warum der pU für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen für den EQ-5D zum Zeitpunkt 36 Monate vorlegt, obwohl er für alle anderen Endpunkte den Studienzeitraum bis 36 Monate berücksichtigt, bleibt unklar.“ [30]</i> 3. <i>„Für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE legt der pU allerdings nur Auswertungen inklusive Blutungsereignisse vor. Er begründet dieses Vorgehen nicht.“ [30]</i> 4. <i>„Zusätzlich zum pU in die vorliegende Nutzenbewertung</i> 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p><i>eingeschlossene Endpunkte zu Blutungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>a. alle klinisch relevanten Blutungen (schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen): eingeschlossen</i> <i>b. klinisch relevante nicht schwere Blutungen: eingeschlossen</i> <p><i>Für die Nutzenbewertung ist ein kombinierter Endpunkt zu Blutungen relevant, der insgesamt alle klinisch relevanten Blutungen umfasst. Dieser soll schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen abbilden. Zusätzlich sind separate Auswertungen zu schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen relevant.</i></p> <p><i>Der pU liefert Daten zu schweren und nicht schweren Blutungen, die über verschiedene Definitionen operationalisiert sind. Er legt jedoch keine Auswertung vor, die alle klinisch relevanten Ereignisse enthält.“ [30]</i></p> <p>Stellungnahme AstraZeneca: AstraZeneca reicht entsprechend zusätzliche Daten zu den ein-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>zelenen Aspekten 1. bis 4. im Rahmen dieses Stellungnahmeverfahrens nach [2]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tabellen 4.3.1 - 4.3.9 und Tabelle 4.2.50 2. Tabelle 4.1.6 3. Tabellen 4.2.38 - 4.2.40 4. Tabellen 4.2.41 - 4.2.44 <p>Die Analysen der Blutungsereignisse gemäß PLATO-Definition (alle klinisch relevanten Blutungen, d. h. schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen [entspricht PLATO <i>major</i> oder <i>minor</i>] sowie klinisch relevante nicht schwere Blutungen [entspricht PLATO <i>minor</i>]) wurden im Nutzendossier nicht dargestellt, da in der ersten Ticagrelor-Bewertung diese Endpunkte als nicht relevant eingestuft und somit sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA nicht berücksichtigt wurden [24, 29]. Dies begründet das IQWiG folgendermaßen: „Es bestehen Zweifel an der Relevanz des Endpunkts [schwere + leichte Blutungsereignisse, gesamt] aufgrund des Einschlusses minderschwerer Blutungen, die lediglich eine Behandlung erforderlich machten (z. B. Nasenbluten).</p> <p>Insgesamt werden Blutungskomplikationen relevanter Schwere</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (alle relevanten Blutungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,55, 95%-KI [2,22; 2,93], $p < 0,001$). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).</p> <p><i>Schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,46, 95%-KI [1,82; 3,32], $p < 0,001$). Darüber hinaus liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.“[29]</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca liefern alle Ergebnisse der <i>post hoc</i> analysierten Datensätze für diese Stellungnahme keine neuen Erkenntnisse und haben deshalb keine Konsequenz für die Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der nachgereichten Daten ergibt sich aus Sicht von AstraZeneca keine Änderung hinsichtlich der Nutzenbewertung.</p>	<p>KHK vor. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK jeweils ein höherer Schaden für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt wurde, hat diese Effektmodifikation keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.</p> <p><i>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt Klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,66, 95%-KI8 [2,28; 3,11], p < 0,001). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).</p>

Literaturverzeichnis

Anlage: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACS	Akutes Koronarsyndrom (<i>Acute Coronary Syndrome</i>)
ADP	Adenosindiphosphat
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
ASS	Acetylsalicylsäure
Bspw.	Beispielsweise
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenkrankheit (<i>Chronic Kidney Disease</i>)
COX-1	Cyclooxygenase 1
CPTP	Cyclopentyltriazolopyrimidin
CV	Kardiovaskulär (<i>Cardio Vascular</i>)
CYP	Cytochrom P450
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (<i>Dual Anti-Platelet Therapy</i>)
d. h.	Das heißt
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	EuroQol-5D
ESC	<i>Europäische Kardiologie Gesellschaft (European Society of Cardiology)</i>
ff.	Folgende
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gem.	Gemäß
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gebrauchsinformation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	<i>Hazard Ratio</i>

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
i. d. R	In der Regel
Inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. S.	Im Sinne von
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier-Prozent
m	Anzahl zensierter Patienten
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis
N	Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse
PEGASUS	Prävention mit Ticagrelor von weiteren thrombotischen Ereignissen bei Hochrisiko-Patienten mit einem vorangegangenen akuten Koronarsyndrom (<i>PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome</i>)
PLATO	<i>Platelet Inhibition and Patient Outcome Study</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
REACH-Register	<i>REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry</i>
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIMI	Thrombolyse bei Myokardinfarkt (<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>)
u. a.	Unter anderem
v. a.	Vor allem
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
vgl.	Vergleiche
Z.	Zeile
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Adult Treatment P, II. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation*. 1994;89:1333-445.
2. AstraZeneca. Post-hoc Analysen für die Stellungnahme für die zulassungsrelevante Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie. 2016.
3. AstraZeneca. Post-hoc Analysen für die zulassungsrelevante Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie. 2016.
4. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique® 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016) 2016 11.03.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique® 90 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016) 2016 11.03.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
6. AstraZeneca AB. Gebrauchsinformation: Information für Anwender - Brilique® 90 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016.
7. Bayer Pharma AG. Fachinformation Aspirin® protect 100 mg/- 300 mg (Stand: Oktober 2014) 2014 11.03.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bernaudo D, Coll R, Sanchez Munoz-Torrero JF, Pascual MT, Garcia-Diaz AM, Alvarez LR, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;229:258-62.
9. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *Journal of the American Medical Association*. 2010;304:1350-7.
10. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:1982-8.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *American Heart Journal*. 2005;150:401.
12. Brand E, Pavenstadt H, Schmieder RE, Engelbertz C, Fobker M, Pinnschmidt HO, et al. The Coronary Artery Disease and Renal Failure (CAD-REF) registry: trial design, methods, and aims. *American Heart Journal*. 2013;166:449-56.
13. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Current Cardiology Reports*. 2013;15:340.
14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Chronische KHK. Langfassung. 4. Auflage, 2016. Version 12016 15.03.2016. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.

15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014 15.03.2016. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
16. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Current Cardiology Review*. 2013;9:331-9.
17. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;113:340-5.
18. Druml W, Contzen B, Joannidis M, H. Kierdorf H, Kuhlmann MK, Dgem Steering Committee. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGfN1 Enterale und parenterale Ernährung von Patienten mit Niereninsuffizienz. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2015;40:21-37.
19. E. Hoberg J-CG, Birna-Bjarnason-Wehrens, C. Cordes, M. Karoff, G. Klein, D. Willemsen, A. Wirth, T. Witt, H. Völler. Umsetzungsempfehlungen von Diagnose- und Therapieleitlinien bei chronischen Nierenerkrankungen. *herzmedizin*. 2007;24(3):136-46.
20. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90:2645-57.
21. Fleg JL, Forman DE, Berra K, Bittner V, Blumenthal JA, Chen MA, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2422-46.
22. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal*. 2010;31:2755-64.
23. Gämperli O, Husmann M, Luft A, Steffel J, Lüscher T. Atherosklerose und Folgeerkrankungen. *Herz-Kreislauf*. Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 57-86.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 15.12.2011. 2012.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-093. 2015.
26. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Scherbaum WA, Kiess W, editors. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; 2004.
27. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *New England journal of medicine*. 2000;342:1040-2.
28. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart*. 2006;92:177-82.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2011 15.03.2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (IQWiG Berichte - Nr. 405). 2016.
31. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36:1163-70.
32. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1994;1:333-9.
33. Kikkert WJ, Hoebers LP, Damman P, Lieve KV, Claessen BE, Vis MM, et al. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2014;113:229-35.
34. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84:917 - 38.
35. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33:442-9.
36. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;2006:456S - 60S.
37. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34:2949-3003.
38. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.
39. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Clinical outcome after acute coronary syndrome in Japanese patients: an observational cohort study. *Journal of cardiology*. 2010;55:69-76.
40. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2013;77:439-46.
41. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012;33:1635-701.
42. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung SC, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2016.
43. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016; 37: 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29
44. Ross R, Epstein FH. Atherosclerosis - An inflammatory Disease. *New England journal of medicine*. 1999;340:115 - 26.

45. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College Health*. 2004;43:576-82.
46. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
47. Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *American Heart Journal*. 2012;163:399-406.
48. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458-73.
49. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5:532-40.
50. Statistisches Bundesamt (Destatis). Die 10 häufigsten Todesursachen 2016 21.01.2016. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>.
51. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33:2569-619.
52. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New England journal of medicine*. 2011;364:226-35.
53. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5:541-9.
54. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*. 2009;361:1045-57.
55. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *Journal of the American College Cardiology*. 1984;3:772-9.
56. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1253-379.
57. Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 2005;143:785-92.
58. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*. 2007;357:2001-15.

59. Yiu KH, de Graaf FR, Schuijf JD, van Werkhoven JM, van Velzen JE, Boogers MJ, et al. Prognostic value of renal dysfunction for the prediction of outcome versus results of computed tomographic coronary angiography. *American Journal of Cardiology*. 2011;108:968-72.
60. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New England journal of medicine*. 2001;345:494-502.

4.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juli 2016
Stellungnahme zu	Ticagrelor, Nr. 405, A16-15, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachaus- schuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Etwa 7 % der Frauen und 10 % der Männer in Deutschland leiden an einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Obwohl sich die Zahl der Sterbefälle durch Herzerkrankungen zwischen 1990 und 2014 deutlich verringert hat, sind sie nach wie vor die häufigste Todesursache. Im Jahr 2013 starben in Deutschland laut amtlicher Todesursachenstatistik insgesamt 61.633 Frauen und 67.175 Männer an einer KHK, das entspricht 13,3 % aller Todesfälle bei Frauen und 15,6 % aller Todesfälle bei Männern. Davon verstarben 23.916 Frauen und 30.622 Männer (5,2 % bzw. 7,1 % aller Todesfälle) an einem Herzinfarkt (1).</p> <p>Zum Spektrum des akuten Koronarsyndroms (acute coronary syndrome, ACS) gehören die instabile Angina pectoris, der Myokardinfarkt (MI) ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI, non-ST-segment-elevation myocardial infarction) und der Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction). Als Initialisierungsmechanismus werden Rupturen von Gefäßplaques und dadurch induzierte Thrombosen angenommen (2). Daher ist die Hemmung der Thrombozytenfunktion ein zentraler pharmakologischer Ansatzpunkt in der Behandlung arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen, da aktivierte Thrombozyten an der akuten Bildung von Blutgerinnseln, an der Entzündungsreaktion und der Heilung von Gefäßläsionen beteiligt sind (3).</p> <p>Die duale Hemmung der Thrombozytenaggregation (DAT, auch duale Plättchenhemmung) mit dem Cyclooxygenasehemmstoff Acetylsalicylsäure (ASS) in Kombination mit einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitor wie Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor gehört je nach klinischer Situation und weiterer Therapie zur Standardbehand-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung beim ACS (2). Die empfohlene Therapiedauer der DAT beträgt momentan bis zu 12 Monate, im Anschluss wird in aller Regel eine Weiterbehandlung mit ASS allein empfohlen (2–6).</p> <p>Ticagrelor (Brilique®) ist ein Cyclopentyltriazolopyrimidin und ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender P2Y12-Rezeptorantagonist, der die ADP-vermittelte P2Y12-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation inhibiert (4). Dadurch reduziert Ticagrelor, zusammen mit ASS gegeben, im ersten Jahr nach ACS das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, MI oder Schlaganfall (7).</p> <p>Ticagrelor wurde erstmalig Ende 2010 zugelassen. Die Indikation war die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Zulassung sah die gleichzeitige Einnahme von ASS vor. Die empfohlene Dosierung war zweimal täglich 90 mg (8).</p> <p>Im Dezember 2015 wurde die europäische Zulassung geändert und ergänzt. Aktuell ist Ticagrelor, gleichzeitig eingenommen mit ASS, zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse indiziert bei erwachsenen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit akutem Koronarsyndrom oder • einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (4).</p> <p>Die empfohlene Dosierung ist zweimal täglich 60 mg, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses erforderlich ist. Die Therapie kann ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu zwei Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden (9).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
IQWiG Dossier- bewertung, S.10, DossierpU, Modul 4A, S. 31-32	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor in Kombination mit niedrig dosierter ASS (DAT) im Vergleich zu ASS-Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (1–3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu erleiden. Ein hohes Risiko wurde als das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren definiert: Alter \geq 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, mehr als ein MI in der Vorgeschichte, koronare Mehrgefäßerkrankung, chronische nicht terminale Niereninsuffizienz.</p>	
IQWiG, Dossier- bewertung S.10, DossierpU, Modul 4A, S. 35	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt: eine Monotherapie mit ASS. Neben ASS wurde unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des MI unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt. Dazu gehören insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Weiterhin wurde eine angemessene Lebensführung (einschließlich einer Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat als ZVT eine niedrigdosierte ASS-Monotherapie (75–175 mg/d) festgelegt.</p> <p>Der G-BA spezifiziert die ASS-Dosis nicht, wogegen der pU die Dosis auf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>75–175 mg/d einschränkt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen 100 mg/d (10), 75–150 mg/d (11) oder 75–162 mg/d (12).</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Auswahl der ZVT zu, da diese nach den aktuellen Leitlinien und dem Zulassungsstatus der Standardtherapie entspricht. Die Dosisspezifizierung durch den pU erscheint akzeptabel.</p>	
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 11-20, Dossier pU, Modul 4A, S. 72 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbe-</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die Bewertung eingeschlossen wird die PEGASUS-TIMI-54-Studie (13). Es handelt sich um eine multizentrische (1161 Zentren in 31 Ländern), doppelblinde, randomisierte, dreiarmlige Studie. Die drei Arme waren Ticagrelor 90 mg (zweimal täglich) + ASS, Ticagrelor 60 mg (zweimal täglich) + ASS und Placebo + ASS.</p> <p>Eingeschlossen wurden 21.162 erwachsene Patienten über 50 Jahre mit einem MI, der ein bis drei Jahre vor der Randomisierung stattgefunden hatte, und einer aktuell gut verträglichen ASS-Therapie sowie mit mindestens einem der folgenden fünf atherothrombotischen Risikofaktoren: Alter \geq 65 Jahre; therapiepflichtiger Diabetes mellitus; zweiter, länger als ein Jahr zurückliegendem MI; koronare Mehrgefäßerkrankung oder chronische, nicht terminale Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min.</p> <p>Patienten mit einer in der Studienlaufzeit geplanten Behandlung mit einem P2Y12-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Cilostazol oder Antikoagulanzen sowie Patienten mit einer Blutungsdiathese oder Gerinnungsstörung, einem vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall, einer Lebererkrankung, einer intrakraniellen Blutung, einem Hirntumor oder einer Anomalie intrakranieller Gefäße in der Anamnese sowie einer gastrointestinalen Blutung in den letzten sechs Monaten, einem chirurgischen Eingriff in den</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>wertung, S. 11–20 Dossier pU, Modul 4A, S. 72 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 23 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 91 ff.</p>	<p>letzten 30 Tagen oder einer Komedikation mit starken CYP3A4-Hemmern oder -Induktoren wurden ausgeschlossen (13).</p> <p>Die Studie wurde zwischen Oktober 2010 und Dezember 2014 durchgeführt. Ihre Beendigung war ereignisgesteuert, sodass sie nach 1360 Ereignissen im primären Endpunkt und nach einer mindestens zwölfmonatigen Behandlung aller Studienteilnehmer erfolgte.</p> <p>Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte waren die kardiovaskuläre Mortalität, die Gesamtmortalität, MI, Schlaganfall, Tod aufgrund KHK, instabile Angina pectoris, TIA, dringende Koronarrevaskularisation, Stentthrombose. Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand in einer schweren Blutung (TIMI). Weitere Sicherheitsendpunkte waren intrakranielle Blutung, tödliche Blutung, Gicht, Dyspnoe und Bradyarrhythmien.</p> <p>Die ITT-Analyse für den primären kombinierten Endpunkt (Time to Event) auf Überlegenheit von Ticagrelor vs. Placebo erfolgte separat für beide Dosierungen, indem eine Relevanzschwelle von 20 % für die relative Risikoreduktion der 2 x 90 mg-Dosierung (Power 90 %) und von 19 % für die relative Risikoreduktion der 2 x 60 mg-Dosierung (Power 83 %) vs. Placebo definiert wurde.</p> <p>Die doppelblinde Behandlungsphase betrug ereignisbasiert bis zu 37 Monate (Median: 33 Monate). Eine Nachbeobachtung erfolgte für 14–28 Tage nach Studienende.</p> <p>Für das Dossier berücksichtigte der pU nur die Teilpopulationen im Studienarm Ticagrelor 60 mg sowie im Placebo-Studienarm, aber nicht die Population im Studienarm Ticagrelor 90 mg. Da laut der Zulassung von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
IQWiG Dossierbe- wertung, S.14, Dossierp,U Modul 4A, S. 75 ff.	<p>Ticagrelor 60 mg die Behandlung bis zu zwei Jahre nach einem MI initiiert werden kann, wurde auch lediglich die Studienpopulation für die Bewertung einbezogen, die dieser Vorgabe entsprach. Diese Zulassungspopulation bestand aus Patienten, die die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg entweder ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren erhielten, oder bis zu zwei Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor.</p> <p>Die Daten von Studienteilnehmern, die die Zulassungskriterien nicht erfüllen, wurden nicht bewertet. Die Zulassungspopulation umfasste somit 5388 Patienten im Ticagrelor-Arm (von 7045 in PEGASUS) und 5391 im Placebo-Arm (von 7067 in PEGASUS).</p>	
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 17	<p><u>Kritik am Studiendesign und an der Zulassungspopulation</u></p> <p>Die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Wahl der Studienpopulation als ein Kollektiv mit besonders stark erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erscheinen adäquat. Die Zulassungspopulation, wie sie vom pU im Dossier beschrieben wird und vom IQWiG in der Dossierbewertung übernommen wurde, beinhaltet nur die Patienten aus PEGASUS, die Ticagrelor/Placebo zu Studienbeginn</p> <p>(a) ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren erhielten <u>oder</u></p> <p>(b) bis zu zwei Jahre nach dem MI erhielten <u>oder</u></p> <p>(c) innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGA-SUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 17	<p>mit einem ADP-Rezeptorinhibitor erhielten.</p> <p>Die Bewertung von Ticagrelor nur in der Zulassungspopulation ist vom Verfahren vorgesehen. Es ist allerdings unklar und nicht transparent dargestellt, wie die Zulassungspopulation gebildet wurde. Auffällig ist in der vom IQWiG dargestellten Charakterisierung der Studienpopulation, dass 19,2 % der Patienten der Zulassungspopulation erst zwei bis drei Jahre nach Diagnose des Indexinfarktes erstmals in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Patienten erfüllen nicht die Kriterien (a) oder (b). Kriterium (c) würden sie nur erfüllen, wenn die vorherige akute Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor wegen des Indexinfarkts länger als 12 Monate (zwischen 12 und 24 Monate) gedauert hätte – was keiner zulassungskonformen und/oder sinnvollen Anwendung der ADP-Rezeptorinhibitoren entspräche. Letztlich bleibt somit unklar und nicht überprüfbar, ob das vom pU als Zulassungspopulation beschriebene Patientenkollektiv dem Patientenkollektiv in PEGASUS entspricht, das die Kriterien der Zulassung von Ticagrelor erfüllt.</p> <p>Zwar stimmt die AkdÄ dem Vorgehen des IQWiG zu, nur die zulassungsrelevante Teilpopulation zu berücksichtigen, bemängelt aber, dass für einen großen Anteil der in die Bewertung eingeschlossen Patienten unklar ist, ob sie zulassungskonform behandelt wurden.</p> <p>Die Beobachtungszeit von 33 Monaten im Median in der PEGASUS-Studie ist für die Evaluation einer dauerhaften Anwendung zu kurz. Dadurch sind die erzielten Ergebnisse bezüglich der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen und auch des Auftretens unerwünschter Wirkungen (v. a. Blutungen) per se und unabhängig von den tatsächlichen Ergebnissen auf diesen Zeitraum beschränkt. Längerfristige Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor bei diesem Patientenkollektiv können anhand der</p>	<p>hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>DossierpU, Modul 4 A, S. 102</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 21</p>	<p>vorliegenden Daten nicht getroffen werden.</p> <p>Der Nutzung einer nicht mehr aktuellen Definition des Infarktes (14), die auch solche periprozedurale Infarkte erfasst, die klinisch nicht relevant sind, wird keine Bedeutung beigemessen, da nur drei solche Infarkte in der Gesamtstudie auftraten.</p> <p>Für die zulassungskonforme Teilpopulation werden keine Angaben zu den Beobachtungszeiträumen für die patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom pU gemacht, sodass diese Daten nicht verfügbar sind.</p>	
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 23-24</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtmortalität • Morbidität: kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall; MI (tödlich/nicht tödlich), instabile Angina pectoris, Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich), transitorische ischämische Attacke (TIA) und Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS). • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE, exkl. Blutungen); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE, exkl. Blutungen); alle klinisch relevanten Blutungen; schwere Blutungen; klinisch relevante nicht schwere Blutungen; Dyspnoen. <p>Das IQWiG weicht in der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24 Dossier pU, Modul 4A, S. 89</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23</p>	<p>der Auswahl des pU ab, indem es weitere vom pU dargestellte Endpunkte nicht in seine Bewertung einbezieht. Aus Sicht der AkdÄ berücksichtigt das IQWiG dadurch ebenfalls relevante Endpunkte wie z. B. SUE gesamt, Abbruch wegen UE und Abbruch wegen Dyspnoe nicht.</p> <p>Des Weiteren wird abweichend vom pU der Endpunkt alle klinisch relevanten Blutungen für die Bewertung als patientenrelevant angesehen. Für alle anderen Endpunkte zu Nebenwirkungen werden vom IQWiG Auswertungen exklusive Blutungen als relevant betrachtet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass primär entscheidend für die Bewertung der Endpunkt Gesamtmortalität ist. Das Heranziehen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall, sowie der Endpunkte MI (tödlich/nicht tödlich), instabile Angina pectoris, Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich), TIA und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für die Bewertung der Morbidität erscheint adäquat.</p> <p>Die Einbeziehung der Sicherheitsendpunkte arzneimittelbezogene (S)UE wie Blutungen, Dyspnoe, Bradykardien und Gichtanfälle ist aus Sicht der AkdÄ in Kenntnis der Ergebnisse der Zulassungsstudie PLATO für Ticagrelor 90 mg adäquat (7).</p> <p>Bei Wirkstoffen wie Ticagrelor müssen UE wie Blutungen und SUE wie schwere und vor allem transfusionspflichtige Blutungen besonders berücksichtigt werden. Hierzu vermisst die AkdÄ Angaben für den Studienabbruch aufgrund von Blutungen sowie für alle klinisch relevante Blutungen (schwere Blutungen und relevante nicht schwere Blutungen) in der Zulassungspopulation. Die Erhebung dieser wäre für die abschließende Interpretation der Sicherheit der DAT mit Ticagrelor und ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS in der zulassungskonformen Population wün-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>schenswert.</p> <p>Ein wichtiger Kritikpunkt ist, dass der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, die insbesondere hinsichtlich des Auftretens von UE wie Blutungen und Dyspnoen relevant ist, nicht erhoben wurde. Des Weiteren fehlt im Zusammenhang mit der Studiendauer der Endpunkt Herzinsuffizienz als Marker dafür, ob die Verhinderung von Infarkten patientenrelevant war.</p>	
	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Gesamtpopulation PEGASUS</p> <p>In der PEGASUS-Studie zeigten sich für die Gesamtpopulation folgende Unterschiede in den Endpunkten zwischen Ticagrelor 60 mg und Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: 4,69 % vs. 5,16 %; Hazard Ratio (HR) 0,89 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,76–1,04); p = 0,14 • kardiovaskuläre Mortalität: 2,86 % vs. 3,39 %; HR 0,83 (95 % CI 0,68–1,01); p = 0,07 • Tod aufgrund KHK: 1,72 % vs. 2,08 %; HR 0,80 (95 % CI 0,62–1,04); p = 0,09 • MI: 4,53 % vs. 5,25 %; HR 0,84 (95 % CI 0,72–0,98); p = 0,03 • kombinierter Endpunkt: 7,77 % vs. 9,04 %; HR 0,84 (95 % CI 0,74–0,95); p = 0,004 <p>Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor bestand in PEGASUS somit nur bei dem kombinierten Endpunkt sowie beim MI.</p> <p>Allerdings wurde primär in PEGASUS für den primären kombinierten End-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 26 DossierpU, Modul 4A, S.20	<p>punkt in der ITT-Analyse eine Relevanzschwelle von 20 % für die relative Risikoreduktion der 2 x 90 mg-Dosierung (Power 90 %) und von 19 % für die relative Risikoreduktion der 2 x 60 mg-Dosierung (Power 83 %) festgelegt. Für den primären Endpunkt betrug aber unter 2 x 60 mg Ticagrelor die relative Reduktion nur 16 %. Sie liegt damit ganz offenbar unterhalb der vordefinierten Relevanzschwelle. Das Ergebnis von PEGASUS war somit zwar signifikant für den primären Endpunkt, der Unterschied aber kleiner als der, der a priori bei der Studienkonzeption als relevant erachtet wurde.</p> <p>Zulassungspopulation</p> <p>Signifikante Unterschiede zugunsten von Ticagrelor 60 mg vs. Placebo liegen für die Zulassungspopulation vor für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: 4,4 % vs. 5,4 %; HR 0,80 (95 % CI 0,67–0,96); p = 0,018 • kardiovaskuläre Mortalität: 2,6 % vs. 3,6 %; HR 0,71 (95 % CI 0,56–0,90); p = 0,004 • Tod aufgrund KHK: 1,6 % vs. 2,1 %; HR 0,72 (95 % CI 0,53–0,97); p = 0,028 • MI: 4,8 % vs. 5,6 %; HR 0,83 (95 % CI 0,70–0,99); p = 0,041 • kombinierter Endpunkt: 7,9 % vs. 9,6 %; HR 0,80 (95 % CI 0,70–0,91); p = 0,001 <p>Für weitere vom IQWiG einbezogene Nutzenendpunkte liegt kein signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Die DAT mit Ticagrelor und ASS reduziert die Gesamtmortalität relativ um</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>DossierpU, Modul 4A, S. 94 IQWiG Dossierbewertung, S. 26 Dossier pU, Modul 4A, S. 97; 131 IQWiG Dossierbewertung, S. 26</p>	<p>20 %. Die absolute Risikoreduktion betrug 1 %. Kardiovaskuläre Todesfälle sowie MI traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie statistisch signifikant seltener auf. Die absolute Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität lag bei 1 % und der MI bei 0,8 %.</p> <p>Ticagrelor wurde auf der Basis der PEGASUS-TIMI-54-Studie zur Behandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurück liegenden MI zugelassen (9). Die Angabe in der Fachinformation, dass zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Behandlung nur begrenzte Daten vorliegen, die über drei Jahre hinausgehen, erlaubt aber grundsätzlich auch eine über drei Jahre hinaus gehende Behandlungsdauer. Umso wichtiger erscheint es zu betonen, dass anhand der vom pU dargestellten Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Ticagrelor/ASS ausschließlich für den Studienzeitraum von drei Jahren möglich sind.</p> <p>Der Nutzen einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei der chronischen KHK konnte auch schon für Clopidogrel nicht belegt werden. Die CHARISMA-Studie hat gezeigt, dass unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein das Blutungsrisiko stärker zunimmt als das kardiovaskuläre Risiko abnimmt (15).</p> <p>Die absolute Reduktion der Gesamtmortalität um 1,00 % bei einer maximalen Behandlungsdauer von 36 Monaten (und unbekannter medianer Behandlungsdauer) entspricht einer Number needed to treat (NNT) von 100 in drei Jahren (eigene Berechnung). Für den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Kombinationsendpunkts kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI oder nicht tödlicher Schlaganfall mit einer absoluten Risikoreduktion von 1,7 % lässt sich eine NNT von 59 für drei Jahre er-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	rechnen. Für den Endpunkt MI beträgt die NNT 125 in drei Jahren.	
	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Gesamtpopulation PEGASUS</p> <p>In der PEGASUS-Studie zeigten sich für die Gesamtpopulation folgende Unterschiede in den Endpunkten zwischen Ticagrelor 60 mg und Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (inkl. Blutungen): 75,3 % vs. 70,0 %; ohne Signifikanzangabe (16) • Therapieabbruch aufgrund UE (inkl. Blutungen): 16,4 % vs. 8,9 %; ohne Signifikanzangabe (16) • SUE (gesamt): 23,7 % vs. 24,0 % (keine Angaben zur Signifikanz) • Gicht: 1,5 % vs. 1,0 %; RR 1,42 (95 % CI 1,01–2,00); p = 0,044 • schwere Blutung (TIMI): 2,30 % vs. 1,06 %; HR 2,32 (95 % CI 1,68–3,21); p < 0,001 • Therapieabbruch aufgrund Blutungen: 6,15 % vs. 1,50 %; HR 4,40 (95 % CI 3,48–5,57); p < 0,001 • tödliche Blutung: 0,25 % vs. 0,26 %; HR 1,00 (95 % CI 0,44–2,27); p = 1,00 • intrakranielle Blutung: 0,61 % vs. 0,47 %; HR 1,33 (95 % CI 0,77–2,31); p = 0,31 • Dyspnoe: 15,84 % vs. 6,38 %; HR 2,81 (95 % CI 2,50–3,17); p < 0,001 • Abbruch wegen Dyspnoe: 4,55 % vs. 0,79 %; HR 6,06 (95 % CI 4,50– 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 52 ff. DossierpU, Modul 4A, S. 141 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 52</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 142 ff., S. 153 ff., S. 167 ff., S. 171 ff.</p>	<p>8,15); $p < 0,001$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gicht: 1,97 % vs. 1,51 %; HR 1,48 (95 % CI 1,10–2,00); $p = 0,01$ • Bradyarrhythmie: 2,32 % vs. 1,98 %; HR 1,24 (95 % CI 0,96–1,61); $p = 0,10$ <p>Zulassungspopulation</p> <p><u>SUE, UE, Abbruch wegen UE</u></p> <p>Für den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkt SUE für die Zulassungspopulation legt der pU Auswertungen sowohl exklusive als auch inklusive Blutungsereignisse vor. Für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE, die vom IQWiG exklusive Blutungsereignisse eingeschlossen wurden, legt der pU nur Auswertungen inklusive Blutungsereignisse vor, ohne dieses Vorgehen zu begründen. Das IQWiG schließt die Gesamtrate der UE nicht in die Bewertung ein, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die AkdÄ stimmt diesem Vorgehen zu.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor bestehen in den Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (inkl. Blutungen): 75,6 % vs. 69,3 %; RR 1,09 (95 % CI 1,06–1,12); $p < 0,001$ • Therapieabbruch aufgrund UE (inkl. Blutungen): 15,6 % vs. 8,0 %; RR 1,94 (95 % CI 1,73–2,16); $p < 0,001$ • Dyspnoe: 13,9 % vs. 5,7 %; RR 2,42 (95 % CI 2,13–2,75); $p < 0,001$ • Gicht: 1,5 % vs. 1,0 %; RR 1,42 (95 % CI 1,01–2,00); $p = 0,044$ 	<p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (alle relevanten Blutungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,55, 95%-KI [2,22; 2,93], $p < 0,001$). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).</p> <p><i>Schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,46, 95%-KI [1,82; 3,32], $p < 0,001$). Darüber hinaus liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation <i>Blutungen oder klinisch r</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>DossierpU, Modul 4A, S. 169</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 159</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 157 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 27</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 159</p> <p>IQWiG Dossierbewertung,</p>	<p>Es zeigten sich auch deutliche Unterschiede beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund Dyspnoe (4,2 % vs. 0,7 %) sowie beim Endpunkt schwere Dyspnoe (0,7 % vs. 0,2 %), zu denen der pU aber keine Signifikanzangaben vorlegt.</p> <p><u>Blutungen</u></p> <p>Der pU legt Daten zu folgenden Endpunkten vor: schwere Blutungen (nach TIMI; darunter tödliche Blutungen, intrakranielle Blutungen, andere schwere Blutungen) und schwere oder nicht schwere (leichte) Blutungen (TIMI). Zu den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkten klinisch relevante nicht schwere Blutungen und alle klinisch relevanten Blutungen finden sich keine Daten im Dossier des pU.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor bestehen in den Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutungen: 2,5 % vs. 1,1 %; HR 2,36 (95 % CI 1,65–3,39); p < 0,001 • schwere oder nicht schwere (leichte) Blutungen: 3,8 % vs. 1,5 %; HR 2,62 (95 % CI 1,93–3,56); p < 0,001 • tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen: 1,9 % vs. 0,8 %; RR 2,28 (95 % CI 1,60–3,24); p < 0,001 <p>Zu Blutungen mit irreversiblen Folgen (tödliche Blutungen, intrakranielle Blutungen) legt der pU Daten vor, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie aufzeigen. Das IQWiG errechnet allerdings eine statistisch signifikante Zunahme tödlicher oder lebensbedrohlicher Blutungen unter Ticagrelor um absolut 1,1 %.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (alle relevanten Blutungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,55, 95%-KI [2,22; 2,93], p < 0,001). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).</p> <p><i>Schwere Blutungen</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,46, 95%-KI [1,82; 3,32], p < 0,001). Darüber hinaus liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-KHK vor. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK jeweils ein höherer Schaden für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt wurde, hat diese Effektmodifikation keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.</p> <p><i>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
<p>S. 27</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 146; S 152 ff., S. 166 ff.</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 169 ff.</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 153</p>	<p>Der pU macht keine Angaben zu den Endpunkten klinisch relevante nicht schwere Blutungen und alle klinisch relevanten Blutungen für die zulas- sungskonforme Teilpopulation. Diese Daten sowie die Angaben zum The- rapieabbruch aufgrund von Blutungen, die der pU auch nicht vorlegt, wä- ren aus Sicht der AkdÄ relevant für die abschließende Bewertung des Schadenspotenzials hinsichtlich des Endpunkts Blutungen. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich eine signifikante Verdopplung des Risikos für schwere Blutungen, für schwere oder leichte Blutungen und anhand der IQWiG-Berechnungen auch für tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen feststellen, von der sich eine Number needed to harm (NNH) von 71 bzw. 43 bzw. 91 ableitet (eigene Berechnung).</p> <p>Die Kategorisierung der Endpunkte Abbruch aufgrund UE inklusive Blu- tungen und Dyspnoe als nicht schwerwiegende UE ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Dyspnoe kann durchaus ein SUE darstellen, wofür auch der häufigere Abbruch der Behandlung aufgrund einer Dyspnoe un- ter DAT (4,2 % vs. 0,7 %) spricht. Die signifikante Verdopplung der Thera- pieabbrüche aufgrund von UE unter DAT (15,6 % vs. 8,0 %) ist ein rele- vanter Sicherheitsnachteil von Ticagrelor.</p> <p>Des Weiteren wurden vom pU im Dossier maligne Tumoren sowie Todes- fälle durch maligne Erkrankungen nicht thematisiert. In der PEGASUS- Studie waren diese unter Ticagrelor numerisch häufiger als unter Place- bo: Es fanden sich 376 maligne Tumoren unter Ticagrelor 90 mg, 335 un- ter Ticagrelor 60 mg und 328 unter Placebo (17). An einer malignen Er- krankung verstarben unter Ticagrelor 90 mg 77 Patienten (1,1 %), unter Ticagrelor 60 mg 64 Patienten (0,92 %) im Vergleich zu 53 in der Placebo- Gruppe (0,76 %) (16).</p> <p>Dieses mögliche Sicherheitsrisiko wird von der amerikanischen Food and</p>	<p>Für den Endpunkt Klinisch relevante nicht schwere Blutun- gen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,66, 95%-KI8 [2,28; 3,11], p < 0,001). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).</p> <p><i>Dyspnoe</i></p> <p>Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifi- kanter Nachteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,42, 95%-KI [2,13; 2,75], p < 0,001). Es lässt sich damit für Dyspnoe ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p><i>SUE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE, sowohl inklusive als auch exklusive Blutungen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unter- schied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE inklusive Blutungen sowie exklusive Blutungen zeigt sich ein statistisch signifi- kanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Drug Association (FDA) im Rahmen der Antragstellung auf Indikationserweiterung ausführlich thematisiert (17) und in der Literatur intensiv diskutiert (18). Der pU legt keine Daten dazu für die relevante Population im Dossier zur Nutzenbewertung vor. Dieser Punkt wurde auch vom IQWiG nicht thematisiert.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Evaluation dieses Risikos zwingend erforderlich. Wenn die längere DAT mit Ticagrelor und ASS mit einem – auch nur gering erhöhten – Krebsrisiko einhergehen sollte, wäre dieses möglicherweise als gravierender im Kontext des Schadenspotenzials als das erhöhte Blutungsrisiko zu bewerten. Daher fordert die AkdÄ die Erhebung weiterer Sicherheitsdaten.</p>	<p>ASS (Abbruch wegen UE inklusive Blutungen: RR 1,94, 95%-KI [1,73; 2,16], p < 0,001; Abbruch wegen UE exklusive Blutungen: RR 1,62, 95%-KI [1,43; 1,84], p < 0,001). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt (jeweils inklusive sowie exklusive Blutungen) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS.</p> <p>Die PEGASUS-TIMI 54 Studie ergab für die Ticagrelor-Dosierung von 90 mg ein signifikant erhöhtes Auftreten von Todesfällen durch maligne Erkrankungen, während für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Dosierung von 60 mg zwar numerisch leicht erhöhte Werte vorlagen, diese jedoch keine statistische Signifikanz erreichten (s. EPAR, S. 53).</p>
	<p><u>Subgruppen</u></p> <p>Vom IQWiG wurden – unabhängig von weiteren Analysen des pU – folgende Subgruppen betrachtet: Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre); Geschlecht; > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja/nein); Mehrgefäß-KHK (ja/nein); Raucher bei Studieneinschluss (ja/nein); Body-Mass-Index (BMI) bei Baseline (< 30 kg/m² / ≥ 30 kg/m²). Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung im Wesentlichen zu.</p> <p>Bei den vom IQWiG ausgewählten Subgruppenmerkmalen liegen Belege für Effektmodifikationen für die Endpunkte Gesamtmortalität, den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall, MI (tödlich/nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich) und schwere Blutungen vor. Aufgrund fehlender Daten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 31 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 227 ff.	<p>zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich nach Auffassung des IQWiG die Subgruppen-ergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS. Der pU gibt an, dass er die Subgruppenergebnisse insgesamt für nicht interpretierbar hält und berücksichtigt Subgruppen daher generell nicht.</p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG in dieser Form nicht. Die sich in Interaktionstests ergebenden Hinweise oder Belege für Interaktionen können nicht gänzlich unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Dies kann am Beispiel des Subgruppenmerkmals BMI veranschaulicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interaktionstest ($p = 0,009$) bei Gesamtmortalität für BMI < oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ <ul style="list-style-type: none"> ○ bei BMI < 30 kg/m^2: 4,9 % vs. 4,9 %; HR 0,95 (95 % CI 0,76–1,19); $p = 0,651$ ○ bei BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$: 3,4 % vs. 6,5 %; HR 0,56 (95 % CI 0,40–0,78); $p < 0,001$ • Interaktionstest ($p = 0,189$) beim primären kombinierten Endpunkt für BMI < oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ <ul style="list-style-type: none"> ○ bei BMI < 30 kg/m^2: 7,1 % vs. 9,1 %; HR 0,74 (95 % CI 0,62–0,88); $p < 0,001$ ○ bei BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$: 9,2 % vs. 10,5 %; HR 0,90 (95 % CI 0,71–1,12); $p = 0,346$ 	<p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI vor. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m^2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS zeigt. In der vorliegenden Indikation ist zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine medizinische Rationale bekannt für einen Vorteil in der Therapie mit Ticagrelor für die Patientenpopulation mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Aufgrund der zudem widersprüchlichen Effektmodifikation durch das Merkmal BMI in weiteren, der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkten der Kategorie Morbidität bleibt für die Aussagen zum Zusatznutzen die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktionstest ($p = 0,008$) beim MI für BMI $<$ oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ <ul style="list-style-type: none"> ○ bei BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$: 3,9 % vs. 5,4 %: HR 0,68 (95 % CI 0,54–0,86); $p < 0,001$ ○ bei BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$: 6,6 % vs. 6,15 %; HR: 1,11 (95 % CI 0,84–1,47); $p = 0,465$ <p>Die Subgruppeneffekte sind bzgl. Gesamtmortalität einerseits und dem primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall) sowie MI andererseits genau gegensätzlich. Hinsichtlich der Gesamtmortalität profitieren nur Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, hinsichtlich der anderen beiden Endpunkte nur Patienten mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$.</p> <p>Diese diskrepanten Subgruppeneffekte bei wichtigen Endpunkten sind so auffällig, dass sie nicht ignoriert werden können, auch wenn sie medizinisch und/oder pharmakologisch nicht erklärbar sind.</p> <p>Dies ist insbesondere deswegen zu bemängeln, da bereits in der PEGASUS-Studie sowie in kürzlich publizierten Untergruppenanalysen, sich für die Gesamtstudienpopulation Hinweise ergaben, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von der Therapie mit Ticagrelor/ASS profitieren (16;19–21).</p>	
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 9	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ticagrelor/ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie als ZVT zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1–3 Jahre) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses fest.</p>	<p><u>Fazit:</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
IQWiG Dossier bewertung, S. 27	<p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit („Hinweis“) und zum Ausmaß des Zusatznutzens „gering“ nicht zu.</p> <p>Zwar zeigen die Ergebnisse für eine vom pU so genannte zulassungskonforme Teilpopulation einer randomisierten, kontrollierten Studie, die eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit besitzt, einen geringen Nutzen, der im Wesentlichen aus der Reduktion der Gesamtmortalität (absolute Risikoreduktion von 1,0 % für drei Jahre) sowie der MI-Rate (absolute Risikoreduktion von 0,8 %) resultiert. Allerdings sind diese Resultate bei einer resultierenden NNT 100 (Gesamtmortalität) bzw. 125 (MI) in drei Jahren von fraglicher Relevanz, vor allem weil dieser Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ durch einen deutlichen, signifikanten Anstieg der Häufigkeit schwerer Blutungen und anderer schwerer, zum Therapieabbruch führender (S)UE überkompensiert wird. So stehen der geringeren Gesamtmortalität und Infarktrate 1,6 % zusätzliche schwere Blutungen (2,7 % vs. 1,1 %; NNH 63), 1,1 % zusätzliche tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen (1,9 % vs. 0,8 %, NNH 91) sowie 3,5 % mehr Therapieabbrüche aufgrund von Dyspnoe (4,2 % vs. 0,7 %; NNH 29) gegenüber.</p> <p>Wie oben beschrieben, bestehen nach Auffassung der AkdÄ grundsätzliche Unklarheiten hinsichtlich der Zusammensetzung der vom pU so genannten Zulassungspopulation. Da zudem für alle relevanten Endpunkte zum Zusatznutzen die HR im Zulassungskollektiv günstiger ausfallen als im Studienkollektiv von PEGASUS – wie auch für fast alle zum zusätzlichen Schaden – muss der Verdacht aufkommen, dass aus dem Studienkollektiv von PEGASUS ein Zulassungskollektiv zugunsten von Ticagrelor „extrahiert“ wurde. Gerade bezüglich des wichtigsten Endpunkts Gesamtmortalität ist das Ergebnis für Ticagrelor im Zulassungskollektiv diskrepant zu den Ergebnissen sowohl für 2 x 60 mg als auch 2 x 90 mg Ticagrelor im</p>	<p>Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.</p> <p>Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGA-SUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Studienkollektiv von PEGASUS. Hier dominiert das Ergebnis einer Subgruppe das Ergebnis für das Gesamtkollektiv. Streng methodisch ist dies nicht akzeptabel für Nutznachweise, es kann allenfalls zur Hypothesengenerierungen dienen.</p> <p>Bezüglich der Gesamtmortalität zeigt sich eine hochsignifikante Interaktion mit dem BMI (Interaktionstest $p = 0,009$): bei $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ kein Effekt (HR 0,95 (95 % CI 0,76–1,19); $p = 0,651$) und bei $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ deutlicher Effekt (HR 0,56 (95 % CI 0,40–0,78); $p < 0,001$). Dieser Befund ist medizinisch/pharmakologisch zwar nicht erklärbar – kann andererseits aber nicht ignoriert werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wurde der patientenrelevante Schaden durch die signifikante Verdopplung der schweren Blutungen, der Therapieabbrüche aufgrund UE und der Dyspnoe unter der dualen Therapie mit Ticagrelor/ASS im Vergleich zu Monotherapie mit ASS in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG zu gering angesetzt und nicht ausreichend berücksichtigt. Des Weiteren kann das Schadenspotenzial der Langzeiteinnahme von Ticagrelor hinsichtlich einer Erhöhung des Krebsrisikos nicht verlässlich beurteilt werden. Ferner fehlen aktuell Langzeitdaten zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, die über eine Therapiedauer von drei Jahren hinausgehen.</p> <p>Die AkdÄ sieht daher den Zusatznutzen von Ticagrelor in der dualen Therapie mit ASS als nicht belegt an.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen (Daten für Subpopulationen; Langzeiteffekte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit; Erhöhung des Risikos für maligne Tumoren).</p>	<p>lichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.</p> <p>Die PEGASUS-TIMI 54 Studie ergab für die Ticagrelor-Dosierung von 90 mg ein signifikant erhöhtes Auftreten von Todesfällen durch maligne Erkrankungen, während für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Dosierung von 60 mg zwar numerisch leicht erhöhte Werte vorlagen, diese jedoch keine statistische Signifikanz erreichten (s. EPAR, S. 53).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Ticagrelor 60 mg in der vorliegenden Indikation entsprechend der Fachinformation als Langzeittherapie, über die durch die Studiendauer abgebildete Behandlungsdauer von 3 Jahren hinaus, Anwendung finden kann, werden Langzeitdaten benötigt, um eine Aussage zur Therapiesicherheit im Rahmen einer Langzeittherapie treffen zu können.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<u>Fazit</u> Ein Zusatznutzen von Ticagrelor in der oben genannten Indikation ist nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile. Berlin, Stand November. 2015.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Plavix® 75 mg Filmtabletten". Stand: September 2015.
4. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brilique® 90 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
5. Lilly Deutschland GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH: Fachinformation "Efient 10 mg Filmtabletten; Efient 5 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2014.
6. Steg PG, James SK, Atar D et al.: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
8. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brillique™ 90 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2011.
9. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brilique® 60 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK Langfassung. 4. Auflage, Version 1.2016: www.khk.versorgungsleitlinien.de. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Stand: 19. Februar 2016.
11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126: e354-e471.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al.: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-1800.

14. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-2195.
15. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al.: Supplement: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2016; 372: 1791-1800.
17. Food and drug administration (FDA): Center for drug evaluation and research; approval package for application number: NDA 22-433/S015; trade name: Brilinta[®]; generic name: Ticagrelor: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/022433Orig1s015.pdf. Stand: März 2015.
18. Costa F, Marciniak T: Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 373: 1271-1273.
19. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S et al.: Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2732-2740.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG et al.: Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37: 1133-1142.
21. Capodanno D, Capranzano P, Buccheri S, Tamburino C: Risk stratification for secondary prevention with ticagrelor and aspirin: A closer look to patient subsets from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Int J Cardiol* 2015; 201: 276-278.

4.3 Stellungnahme: Prof. Dr. Ernst G. Vester

Datum	20.07.2016
Stellungnahme zu	Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) IQWiG-Berichte – Nr. 405 Auftrag: A16-15 Version: 1.0 Stand: 29.06.2016
Stellungnahme von	Bundesverband Interventioneller Kardiologen e.V. (BIK) Prof. Dr. Ernst G. Vester Düsseldorf (Erster Vorsitzenden)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband Interventioneller Kardiologen e.V. (BIK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) haben nach perkutaner Koronarintervention (PCI) nicht nur in den ersten Monaten, sondern auch in den folgenden Jahren nach dem Indexereignis ein erhöhtes Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis wie: STENT-Thrombose, erneuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod zu erleiden.</p> <p>So betrug in der PROSPECT Studie¹⁾ 3 Jahre nach Myokardinfarkt die kumulative Rate von „Major Adverse Clinical Events“ (MACE) 20,4 %. Die Rate von „culprit lesion“-bedingten Ereignissen lag bei 12,9 % und die von „non-culprit lesion“-bedingten Ereignissen bei 11,6 %.</p> <p>In den bisherigen Studien zur dualen Plättchen-Hemmung nach ACS (CURE²⁾; TRITON³⁾; PLATO⁴⁾) endete die Therapie nach maximal einem Jahr. Die bisherige Empfehlung zur Weiterbehandlung besteht ausschließlich aus ASS. Es lag also nahe, angesichts der progredienten Ereignisraten im Langzeitverlauf nach Myokardinfarkt in einer kontrolliert-randomisierten Studie den Effekt einer dualen Langzeit-Plättchenhemmung im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie zu untersuchen. In die vorliegende PEGASUS Studie⁵⁾ wurden hierzu Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1-3 Jahre zurückliegend) und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Alter \geq 65 Jahre, Diabetes mellitus, mehr als 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Mehrgefäß-KHK und chronische Niereninsuffizienz) eingeschlossen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 32 Monate. Die Studie ergab eine signifikante Senkung der Mortalität und Morbidität für die Ticagrelor-ASS-Kombination gegenüber der ASS-Monotherapie – allerdings</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Preis einer erhöhten Blutungsrate (Diskussion der Ergebnisse im Detail s.u.).</p> <p>Bewertung der Studie:</p> <p>Aus Sicht der interventionellen Kardiologie ist die positive Bewertung von Ticagrelor durch das IQWiG zu begrüßen⁶⁾. Damit bestätigt das Institut den Nutzen einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure (ASS). Für interventionelle Kardiologen ist die optimierte Weiterbehandlung revaskularisierter Patienten nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) von großer Bedeutung. Von der entsprechenden Nachsorge hängt der Langzeiterfolg einer PCI ganz wesentlich ab.</p> <p>Stentthrombosen und weitere kardiale Ereignisse, die beide häufig unmittelbar lebensbedrohlich sind, müssen verhindert werden. Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass sich die interventionelle Koronarrevaskularisation erst seit der Verfügbarkeit des P2Y12-Rezeptor-Inhibitors Clopidogrel breit durchsetzen konnte, da die duale Thrombozytenaggregationshemmung für das langfristige Offenhalten von Stents unverzichtbar ist.</p> <p>Die bisherige arzneimittelrechtliche Einschränkung der Behandlungsdauer mit P2Y12-Rezeptor-Inhibitoren nach einem akuten Koronarsyndrom auf ein Jahr basierte auf der Dauer der Medikation in den entsprechenden Zulassungsstudien (z.B. TRITON³⁾ oder PLATO⁴⁾), nicht aber auf einer epidemiologisch oder klinisch ermittelten optimalen Behandlungsdauer. Diese optimale Behandlungsdauer sollte einerseits auf dem Nutzen einer P2Y12-Rezeptor-Inhibitor-Therapie fußen, andererseits aber auch mögliche Risiken der Behandlung (z.B. das erhöhte Blutungsrisiko) berücksichtigen. Insbesondere aber ist das individuelle</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikoprofil des Patienten bei der Festlegung der Behandlungsdauer von großer Bedeutung.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die PEGASUS-Studie⁵⁾ für die interventionelle Kardiologie besonders interessant. Die Studie untersuchte bei einer speziell definierten Hoch-Risikopopulation nach Myokardinfarkt den Effekt einer Behandlung mit dem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor Ticagrelor, einer in der Kardiologie mittlerweile etablierten Substanz, im Anschluss an die bisher übliche Ein-Jahresphase post Myokardinfarkt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie fungierte in dieser randomisiert-kontrollierten Studie ASS als Monotherapie. Die Studie zeigte mit Ticagrelor in der arzneimittelrechtlich zugelassenen Patientenpopulation bei einer Dosierung von 2 x 60 mg pro Tag in Kombination mit einer niedrig dosierten ASS-Therapie (75 - 175 mg pro Tag) gegenüber einer reinen ASS-Therapie sowohl eine Reduktion der Mortalität als auch eine Reduktion schwerer ischämischer Ereignisse. Beide Effekte waren statistisch signifikant.⁶⁾</p> <p>Über eine mittlere Beobachtungsdauer von 32 Monaten wurde die Gesamtmortalität von 5,4 % (Placebo plus ASS) auf 4,4% (Ticagrelor plus ASS) um 20 % gesenkt: HR 0,80 [0,67; 0,96]; p = 0,018. Dieser Effekt entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 1 %, bzw. einer NNT von 100.⁶⁾ Im gleichen Zeitraum wurde der kombinierte Morbiditäts-Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall ebenfalls um 20 % gesenkt; HR 0,80 [0,70; 0,91], p= 0,001; Die absolute Risikoreduktion beträgt hier 1,7 % entsprechend einer NNT von 59.⁶⁾</p> <p>Die Ergebnisse der Studie sind nicht zuletzt aufgrund des Studiendesigns, das der Versorgungsrealität sehr nahe kommt, von hoher praktischer Relevanz.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht des interventionellen Kardiologen sind - abgesehen von der Gesamtmortalität - die Endpunkte: kardiovaskuläre Mortalität, d.h. die krankheitsspezifische Mortalität, und der Myokardinfarkt besonders aufschlussreich.</p> <p>Auf der Basis dieser Endpunkte lässt sich die Bedeutung einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung für einen anhaltenden, möglichst langfristigen Effekt des interventionellen Eingriffs in der Akutsituation unmittelbar nach einem Myokardinfarkt abschätzen. In beiden Endpunkten war die zusätzliche Gabe von Ticagrelor der Vergleichstherapie signifikant überlegen.</p> <p>So wurde die kardiovaskuläre Mortalität von 3,6 % auf 2,6 % um 29 % gesenkt; HR 0,71 [0,56;0,90], p= 0,004; ARR 1 %, NNT 100. Die Inzidenz des tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarktes wurde von 5,6% auf 4,8 % gesenkt, HR 0,83 [0,70; 0,99], p= 0,041; ARR 0,8%; NNT 125⁶⁾</p> <p>Dem Nutzen von Ticagrelor steht eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen, insbesondere Blutungen, gegenüber. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass Blutungen unter dualer thrombozytenaggregationshemmender Therapie zwar in seltenen Fällen auch schwerwiegender Natur sein können (was ja auch in der PEGASUS-Studie⁵⁾ beobachtet wurde), diese aber in der Regel klinisch gut kontrolliert werden können. Schäden mit irreversiblen, respektive fatalem Ausgang durch Blutungen kommen dagegen sehr selten vor und stellen das Prinzip der dualen Plättchenhemmung bei Hochrisiko-Patienten im Kern deshalb nicht in Frage.</p> <p>So lag zwar die Inzidenz schwerer Blutungen (TIMI Klassifikation), in</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteilen in der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Nachteile werden in der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere Blutungen abgeleitet. Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität er-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Verum Gruppe bei 2,5 % und in der Placebo Gruppe bei 1,1 % (HR 2,36 [1,65; 3,39] , p<0,001) jedoch betrug die Rate tödlicher Blutungen in beiden Gruppen 0,3 %, und die Rate intrakranieller Blutungen 0,7 % in der Verum – und 0,5 % in der Placebo Gruppe (n.s.)⁷⁾</p> <p>In der Pegasus TIMI 54 Studie zeigte sich, dass Ticagrelor in einer Dosierung von 60 mg 2 x täglich nach einem Jahr Behandlung das Risiko schwerer TIMI Blutungen lediglich um 0,34 % pro Jahr erhöht - ohne Zunahme intrakranieller oder fataler Blutungen.⁴⁾ Die kumulative Absetzrate von Ticagrelor wegen Blutungen betrug nach 3 Jahren 6,2 % versus 1,5 % in der Placebo Gruppe.⁴⁾</p> <p>Insofern bestätigt die praktische Erfahrung die Ergebnisse der hier analysierten Studie.</p> <p>Eine typische, wenn auch relativ seltene und harmlose Nebenwirkung unter Ticagrelor ist die Dyspnoe. Erwartungsgemäß traten Dyspnoen in der Ticagrelor-Gruppe häufiger als in der Vergleichsgruppe auf. Hier betrug die Inzidenz 13,9 % versus 5,7 %; HR 2,42 [2,13; 2,75]; p<0,001. Die kumulative Absetzrate nach 3 Jahren wegen Dyspnoe betrug 4,6 % in der Verum und 0,8 % in der Placebo Gruppe.⁶⁾ Ticagrelor assoziierte Dyspnoen verursachen in der Regel keine großen Probleme und sind von leichter bis mittlerer Intensität, treten in der Regel nur in der Anfangsphase der Behandlung auf und bilden sich meist nach 2 -3 Wochen spontan zurück. Insgesamt war die Absetzrate im Langzeitverlauf für Patienten, die die Therapie initial nicht absetzten sehr niedrig und betrug circa 3 % pro Jahr nach einem Jahr Therapiedauer.⁵⁾</p> <p>Insgesamt werden die positiven Effekte einer längerfristigen dualen Plättchenhemmung mit Ticagrelor in Kombination mit ASS durch die erwähnten unerwünschten Ereignisse (Blutungen und Dyspnoe) nicht in Frage gestellt.</p>	<p>reicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen, mit Ausnahme der Erhebung des Gesundheitszustandes mittels des EQ-5D VAS, als niedrig eingestuft. Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.</p> <p>Zudem wurden keine Daten für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung. Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit:</p> <p>In der Risiko:Nutzen-Betrachtung zeigt sich für Ticagrelor in der Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt ein eindeutig positiver Behandlungseffekt bei mäßig hohem Risikopotential. Dieser Effekt wird in der IQWiG-Analyse mit einem Hinweis auf einen Zusatznutzen versehen; eine Einschätzung, die vom Berufsverband Interventioneller Kardiologen e.V. (BIK) eindeutig unterstützt wird.</p>	<p><u>Fazit:</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):226-235.
- (2) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):494-502.
- (3) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2001-2015.
- (4) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 Sep 10;361(11):1045-1057.
- (5) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791-1800.
- (6) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.). IQWiG-Berichte – Nr. 405 Ticagrelor, (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . 2016; Available at: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Accessed 05.07.2016, 2016.
- (7) AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ticagrelor (Brilique® 60 mg Filmtabletten), Modul 4 A, Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. 2016; Available at: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1424/2016-03-16_Modul4A_Ticagrelor.pdf. Accessed 05.07.2016, 2016.

01_Stone_2011

02_Yusuf_2001

03_Wiviott_2007

04_Wallentin_2009

05_Bonaca_2015

06_Ticagrelor_Nutzenbewertung_2016

07_Modul4A_Ticagrelor_2016

4.4 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	<< 20.07.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Ticagrelor/ Brilique® >>
Stellungnahme von	<< Bayer Vital GmbH >> Dr. Ch.-Markos Dintsios, Maria Hülsebeck

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland ASS (Aspirin®), welche in der Monotherapie als Zweckmäßige Vergleichstherapie bei der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor in seinem neuen Anwendungsgebiet (Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln) vom G-BA festgesetzt wurde und Rivaroxaban (Xarelto®), welches u.a. in der Indikation Prophylaxe artherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom (ACS) zugelassen ist und somit eine gemeinsame Schnittmenge in seiner Indikation mit dem neuen Anwendungsgebiet von Ticagrelor aufweist. Der Zulassungsinhaber für beide Arzneimittel (ASS und Rivaroxaban) ist die Bayer Pharma AG.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH nimmt im Folgenden zu 4 Punkten mit methodischen Bezug zur IQWiG-Nutzenbewertung von Ticagrelor in seinem neuen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V (A16-15) vom 29.06.2016 Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">- Effektmodifikation Alter- Abgrenzung der Endpunktkategorien- Inkonsistenzen: Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit)- VAS Utilities	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
Seiten 6 & 35-38	<p>Anmerkung: Effektmodifikation Alter</p> <p>In seinem Bericht konstatiert das IQWiG einen Hinweis auf eine endpunktbezogene Effektmodifikation ($p < 0,2$) für den Effektmodifikator Alter. In Folge trichotomisiert das IQWiG die Ergebnisse für den Morbiditätsendpunkt Schlaganfall für die Altersstrata < 65 Jahre, $65-75$ Jahre und > 75 Jahre, mit dem Resultat, dass mit einem $HR = 0,48$ ($KI_{95\%} [0,28; 0,81]$, $p = 0,006$) nur für die Altersgruppe < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen wird, während mit einem $HR = 1,14$ ($KI_{95\%} [0,71; 1,84]$, $p = 0,579$) und einem $HR = 0,69$ ($KI_{95\%} [0,35; 1,34]$, $p = 0,269$) kein Zusatznutzen für die Altersgruppen $65-75$ und > 75 Jahre attestiert wird. Die Anwendung eines Interaktionstestes mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zu einem Signifikanzniveau $0,20$ ist anders als ein Beleg für Effektmodifikation auf Basis eines Signifikanzniveaus $= 0,05$ kein internationaler Standard. Sie stellt ein Eigenkonstrukt des IQWiG dar und birgt die Gefahr von in der internationalen Literatur breit diskutierten statistischen Artefakten auf Subgruppenebene (Rothwell 2005, Rasch & Dintsios 2015). Bei genauerer Betrachtung der statistischen Kenngrößen für die jeweilige Subpopulation ergeben sich auch Inkonsistenzen, die sich nicht pathophysiologisch erklären lassen, da das Schlaganfallrisiko mit dem Alter</p>	<p><i>Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)</i></p> <p>Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Es liegt jedoch ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor: Für Patienten < 65 Jahre ($HR: 0,48$, $95\%-KI [0,28; 0,81]$, $p = 0,006$; Interaktion: $0,055$) zeigt sich ein Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, während für Patienten ≥ 65 Jahre kein Unterschied von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt werden konnte. Insgesamt wird jedoch die Aussagesicherheit der Subgruppenergebnisse als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten.</p> <p>Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wird daher auf der Grundlage der gesamten relevanten Teilpopulation bewertet und somit als nicht belegt angesehen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>steigt (Kolominsky-Rabas et al. 2001). So ist mit einem HR = 1,14 eine Effekturnkehr in der Altersgruppe 65-75 Jahre im Vergleich zum vorherigen Altersstratum (<65 Jahre) mit einem HR = 0,48 zu erkennen, die sich dann wiederum im Vergleich zum Altersstratum > 75 Jahre mit einem HR = 0,69 erneut in die andere Richtung entwickelt. Es wird evident, dass es sich hierbei um ein statistisches Artefakt handelt, dem das IQWiG aufgrund eines hyperkonservativ angesetzten Interaktionstests zu einem Signifikanzniveau = 0,20 für einen Hinweis auf Effektmodifikation aufliegt. Keine Rationale kann die zweimalige Effekturnkehr für die Altersstrata erklären. Darüber hinaus geht durch die artifizielle Aufteilung der Zielpopulation die Subpopulationsbetrachtung mit einem entsprechenden Powerverlust einher, welcher dazu führt, dass beispielsweise für die Subpopulation der Patienten > 75 Jahre keine statistische Signifikanz ($p = 0,269$) trotz des gleichgerichteten Effektes mit der Subpopulation der Patienten < 65 Jahre ($p = 0,006$) erreicht werden kann. Dadurch, dass sich das IQWiG bei der Quantifizierung des endpunktbezogenen Zusatznutzens bei gegebener statistischer Signifikanz auf die Präzision als Unterscheidungskriterium bezieht, wird zwei Subpopulationen als Resultat eines, auf einem Eigenkonstrukt hinsichtlich der Bestimmung der potenziellen Effektmodifikation fußenden, statistischen Artefaktes kein Zusatznutzen anerkannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Von einem auf ein Signifikanzniveau = 0,20 fußenden Interakti-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>onstest für die Bestimmung eines Hinweises für eine potenzielle Effektmodifikation sollte Abstand genommen werden und für den entsprechenden Endpunkt keine altersbezogene Subgruppeneinteilung erfolgen, sondern die gesamte Studienpopulation in Erwägung gezogen werden. Eine Aufteilung in Subgruppen sollte sich wenn überhaupt an der Effektrichtung und Effektstärke orientieren und nicht aufgrund des induzierten Powerverlustes an der Präzision bei der Ergebnisbewertung.</p>	
Seiten 5, 26 & 37	<p>Anmerkung: Abgrenzung der Endpunktkategorien</p> <p>Im IQWiG Bericht werden der kombinierte Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, und nicht tödlichem Schlaganfall sowie die Einzelendpunkte Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) und Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die Zuordnung in die entsprechende Endpunktkategorie ist von eminenter Bedeutung, da das IQWiG bei seiner Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der Präzision aus einer Simulation für verschobene Hypothesen mit entsprechenden Annahmen eine Endpunktkategorie-abhängige Einteilung nach Mortalität, Schwere der Morbidität und der Nebenwirkungen sowie nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vornimmt und hierfür unterschiedliche obere Konfidenzintervalle als Klassifizierungsmerkmal für das Ausmaß des Zusatznutzens ansetzt. Endpunkte, die fatale Komponenten beinhalten (Mortalität bei kombinierten Endpunkten) bzw. in ihrer</p>	<p>Der kombinierte Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, und nicht tödlichem Schlaganfall sowie die Einzelendpunkte Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) und Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) werden im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Der Einzelendpunkt kardiovaskuläre Mortalität wurde der Endpunktkategorie Mortalität zugeordnet.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>Ausprägung sowohl fatale als auch nicht fatale Ereignisse einbeziehen (bspw. überlebter und nicht überlebter Schlaganfall) werden dieser Kategorisierung nicht gerecht, da die Klassifizierung des Zusatznutzens trotz der in den entsprechenden Endpunkten inkludierten fatalen Ereignisse ausschließlich für die Endpunktkategorie (schwerwiegende bzw. schwere) Morbidität erfolgt und hierdurch strengere obere Konfidenzintervallschwellen im Vergleich zur Mortalität unterschritten werden müssen, um das gleiche Ausmaß des Zusatznutzens zu erzielen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einteilung von Endpunkten mit fatalen Ausprägungen sollte in die Kategorie Mortalität erfolgen bzw. eine gesonderte Kategorie „Endpunkte mit fatalen Ereignissen“ eingeführt werden, die diese Endpunkte genauer abbildet.</p>	
Seiten 6-8, 38-40	<p>Anmerkung: Inkonsistenzen bei der Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit)</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung von Nebenwirkungen gibt das IQWiG zu den Dyspnoen an, dass sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS zeigt. Weiter führt das IQWiG aus, dass aus der vorliegenden Einzelstudie PEGASUS ein Beleg abgeleitet werden kann, da für diesen Endpunkt die Präzision der Effektschätzung hoch ist (p-Wert <</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Dossierbewertung durch das IQWiG erfolgt auf Grundlage der Allgemeinen Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ticagrelor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbe-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>0,001) und ausreichend homogene Effekte für Subgruppenanalysen nach Region vorliegen. Es schlussfolgert, dass sich hierdurch für Dyspnoen ein Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS ergibt. Über die Zuhilfenahme des p-Wertes als zusätzliches Kriterium für die Ergebnissicherheit hinaus – bei solch einer Studiengröße und Homogenität der Effekte wäre eher davon auszugehen, dass die Ergebnissicherheit für alle Effekte die Qualität eines Beleges erzielt und nicht in der Gesamtschau nur ein Hinweis vom IQWiG vergeben wird – zeigt sich bei genauerer Betrachtung der endpunktbezogenen Ergebnisse auf Basis der vom IQWiG genannten Kriterien eine ausgeprägte Inkonsistenz. Während für Dyspnoen bei einem RR = 2,42 (entsprechender Kehrwert 0,41) und einem p-Wert < 0,001 ein Beleg vom IQWiG attestiert wird, ist unter den gleichen Voraussetzungen beispielsweise für den Endpunkt Abbruch wegen UE inkl. Blutungen bei einem RR = 1,94 (entsprechender Kehrwert 0,52) und einem p-Wert < 0,001 sowie für den Endpunkt Schwere Blutungen bei Mehrgefäß-KHK mit einem RR = 3,10 (entsprechender Kehrwert 0,32) und einem p-Wert < 0,001 hinsichtlich der Ergebnissicherheit eine Wahrscheinlichkeit der Qualität Hinweis statt Beleg vom IQWiG vergeben worden. Diese Inkonsistenz wird aus den Angaben des IQWiG in seinem Bericht nicht aufgelöst und es stellt sich die Frage nach einem selektiven endpunktbezogenem Vorgehen.</p>	<p>wertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>Die Gesamtbewertung, Aussagesicherheit sowie letztendlich das Fazit der Nutzenbewertung nach §35a SGB V resultieren damit aus der Gesamtwürdigung der Ergebnisse durch den G-BA.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteilen in der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Nachteile werden in der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere Blutungen abgeleitet. Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwie-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Studiengröße, der Effektstärke und der Homogenität der Effekte sollte sowohl studien- als auch endpunktbezogen von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden und somit hinsichtlich der Ergebnissicherheit für alle betrachteten Endpunkte von einem Beleg ausgegangen werden bzw. keine inkonsistenten und selektiven Zuordnungen bei identischer Ausgangslage wie in den oben gezeigten Beispielen erfolgen.</p>	<p>gende Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen, mit Ausnahme der Erhebung des Gesundheitszustandes mittels des EQ-5D VAS, als niedrig eingestuft.</p> <p>Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorher-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
		<p>rigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.</p> <p>Zudem wurden keine Daten für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung. Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prä-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
		vention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.
Seiten 6, 16, 17, 23, 24-26, 29, 38, 39, 49, 52,	<p>Anmerkung: VAS Utilities</p> <p>Wiederholt ordnet das IQWiG die Ergebnisse aus der Visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) mit der Angabe, dass der Gesundheitszustand damit abgebildet wird, der Endpunktkategorie Morbidität und nicht gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Bei der VAS handelt es sich anders als beim Standard Gamble (SG) Verfahren und dem Time-Trade-Off (TTO) Verfahren nicht um präferenzbasierte Rating Verfahren sondern um ein sogenanntes Stated Vorgehen, wobei allerdings die Befragten genauso ausgehend von ihrem Gesundheitszustand eine Quantifizierung dessen auf einer Punkteskala vornehmen, die Nutzwerte liefert (sogenannte VAS Health Utilities) und nicht abstrakte Gesundheitszustandseinheiten, wie es das IQWiG Vorgehen suggeriert. Hinter der VAS verbirgt sich eine linear additive Nutzenfunktion genauso wie bei SG und TTO Ansätzen mit den Extremwerten 0 und 1 bzw. 0% und 100%. Zur Verdeutlichung werden vorliegender Stellungnahme exemplarisch zwei ak-</p>	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Einordnung der EQ-5D VAS in die Endpunktkategorie Morbidität (und nicht in die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität) durch das IQWiG wird durch den G-BA bestätigt.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>tuelle Publikationen aus einem Fundus von mehreren Hundert Publikationen angehängt (Gencer et al. 2016, Spaetgens et al. 2015). Aus beiden Publikationen wird eindeutig ersichtlich, dass die VAS genauso wie das indirekte generische Indexinstrument EQ-5D Nutzwerte (Health utilities) bzw. darauf fußende Indices liefert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse aus der EQ-5D VAS in Form von Nutzwerten, und nicht fälschlicherweise vom IQWiG als abstrakte Gesundheitszustände interpretiert, sollten richtigerweise der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet werden, wie dies auch in der internationalen Literatur erfolgt. Ein abstrakt operationalisierter Endpunkt Gesundheitszustand ohne entsprechende Einheiten lässt sich nicht kardinalsskaliert in einem Nutzenfunktionswertebereich 0 bis 1 quantifizieren und somit ist das IQWiG Vorgehen höchstens für eine Betrachtung im Rahmen einer Ordinalskala tauglich, was aber den Prämissen der VAS widerspricht.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Rothwell, P.M., Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*, 2005. 365(9454): p. 176-86.
2. Rasch, A and C.M. Dintios, [Subgroups in the early benefit assessment of pharmaceuticals: a methodical review]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 2015. 109(1): p. 69-78.
3. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001. 32(12): p. 2735-40.
4. Gencer, B., et al., Health utility indexes in patients with acute coronary syndromes. *Open Heart*, 2016. 3(1): p. e000419.
5. Spaetgens, B., et al., Health and Utilities in Patients With Gout Under the Care of a Rheumatologist. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015. 67(8): p. 1128-36.

4.5 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Datum	22. Juli 2016
Stellungnahme zu	Ticagrelor / Brilique® Vorgangsnummer 2016-04-01-D-220
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Das Ziel einer oralen antithrombozytären Therapie bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ist die Prävention erneuter thrombotischer Ereignisse wie Re-Infarkten oder Stentthrombosen im Falle einer vorausgegangenen Stentimplantation. Während der Nutzen einer langfristigen bzw. dauerhaften Einnahme von ASS als gesichert anzusehen ist (1), ist die Erforschung des Nutzen-Risiko-Profiles einer prolongierten dualen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus ADP-Rezeptor-Antagonist wie Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel) Gegenstand zahlreicher groß angelegter klinischer Studien der vergangenen Jahre gewesen (2, 3).</p> <p>Der klinische Nettonutzen (net-clinical benefit) sämtlicher Therapie- regime zur Thrombozytenaggregationshemmung ergibt sich durch das bestmögliche Verhältnis zwischen der Verhinderung von thrombotischen Ereignissen und einer möglichen Induktion von Blutungskomplikationen. Es ist hier zu beachten, dass sowohl ischämische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkte) als auch Blutungskomplikationen einen signifikanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko kardiovaskulärer Patienten gezeigt haben (4). Jegliche Intensivierung oder Verlängerung einer antithrombozytären Therapie sollte somit in Abwägung aller bekannten Risiken (Thrombosen vs. Blutungen) erfolgen. Auch die Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens neuer Therapieregime sollte in Abwägung des Thrombose- und Blutungsrisikos erfolgen.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Stand des Wissens</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54 Studie (im folgenden PEGASUS genannt) erfolgte durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 18. Februar 2016 die Zulassung für die Therapie mit Ticagrelor 60 mg (zweimal täglich) in Kombination mit ASS als Langzeittherapie:</p> <p>Ticagrelor, gleichzeitig eingenommen mit ASS, ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (5)</p> <p>In die Zulassungsstudie PEGASUS (3) wurden insgesamt 21,162 Patienten im Alter von ≥ 50 Jahre mit einem 1-3 Jahre zurückliegenden Myokardinfarkt und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses eingeschlossen. Um als Hochrisikopatient zu qualifizieren, musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Alter ≥ 65 Jahre, Diabetes mellitus mit Indikation zur medikamentösen Therapie, ein zweiter vorangegangener spontaner Myokardinfarkt in der Anamnese, das Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung, oder eine chronische Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml pro Minute. Ausschlusskriterien waren u.a. die Indikation zur Antikoagulation, eine vorbestehende Blutungsneigung, ein ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, oder eine stattgehabte gastrointestinale Blutung innerhalb der vorangegangenen 6 Monate. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme (a) Ticagrelor 90 mg zweimal täglich, (b) Ticagrelor 60 mg zweimal täglich oder (c) Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten zusätzlich niedrig dosiert (75 mg-150 mg/Tag) Acetylsalicylsäure (ASS) als Standard- und Basistherapie zur Thrombozytenaggrega-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tionshemmung. Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Mortalitätsraten und Sicherheitsendpunkte wie Blutungen und (schwere) unerwünschte Nebenwirkungen waren ebenfalls Gegenstand der klinischen Beobachtung. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 33 Monate.</p> <p>Auf Basis der Studiendaten des Gesamtkollektivs wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses eine Zulassungspopulation definiert, die im besonderen Maße von einer Therapie mit Ticagrelor profitieren soll. Die Einschränkungen für die Definition des Zulassungskollektivs ergeben sich im Wesentlichen durch zwei entscheidende Aspekte:</p> <p>I. Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass die Population unter einer Therapie mit Ticagrelor 60 mg zweimal täglich einen größeren klinischen Nettonutzen hat als die Gruppe der Patienten, die sich unter einer Therapie mit Ticagrelor 90 mg zweimal täglich befinden.</p> <p>II. Subgruppenanalysen zeigten auch einen besonderen Benefit für Patienten mit (a) maximal 2 Jahre zurückliegendem Myokardinfarkt sowie für Patienten (b) ohne oder maximal 12 monatiger Unterbrechung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung vor Einschluss in die Studie.</p> <p>Durch die o.g. Einschränkungen unter I.) und II.) gingen ca. 75% der Patienten der PEGASUS Studie (=Zulassungspopulation) in die Analysen und die Bewertung seitens des IQWiG ein (5388/7045 Patienten im Ticagrelor 60 mg Arm, 5391/7067 Patienten im Placebo-Arm).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>3. Dossier und Bewertung von Ticagrelor</p>	
	<p>3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie Als Vergleichstherapie legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entsprechend der Empfehlung des pharmazeutischen Unternehmens (pU) eine ASS-Monotherapie in niedriger Dosis (75 – 175 mg/Tag) fest. Ferner wird neben der Therapie mit ASS eine weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt. Hierunter wird der Einsatz von Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern subsummiert. Außerdem setzt man eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, Einstellung des Rauchens, körperliches Training) voraus.</p> <p>Wir teilen die Einschätzung der Wahl einer ASS-Monotherapie als</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Therapie hat sich in der Vergangenheit in vergleichbaren Populationen fest etabliert und wird somit auch in allen relevanten Leitliniendokumenten (1) als Standardtherapie empfohlen und festgelegt.	
	<p>3.2 Studien</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg in o.g. Indikation beruht ausschließlich auf den Ergebnissen der PEGASUS Studie (3), einer randomisierten und kontrollierten Studie (RCT), die die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Ticagrelor Dosierungen (60 oder 90mg zweimal täglich) als zusätzliche Therapie (=duale Plättchenhemmung) vor dem Hintergrund einer ASS-Monotherapie evaluiert hat. Im Gesamtkollektiv der Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) für die Therapie mit Ticagrelor 90 mg vs. Placebo (HR 0.85, 95% CI 0.75 – 0.96, P=0.008) und für die Therapie mit Ticagrelor 60 mg vs. Placebo (HR 0.84, 95% CI 0.74 – 0.95, P=0.004). Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtmortalität als auch bezüglich der kardiovaskulären Mortalität zeigten sich im Gesamtkollektiv der</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>PEGASUS Studie für keinen der beiden Ticagrelor-Arme. Für den primären Sicherheitsendpunkt (TIMI Major Blutungen) zeigten sich signifikant mehr Blutungen für die Therapie mit Ticagrelor 90 mg vs. Placebo (HR 2.69, 95% CI 1.96 – 3.70, P<0.001) und für die Therapie mit Ticagrelor 60 mg vs. Placebo (HR 2.32, 95% CI 1.68 – 3.21, P<0.001). Das Blutungsrisiko war somit für die Dosierung Ticagrelor 60 mg geringer als für die Dosierung Ticagrelor 90 mg, für beide Dosierungen in der Kombination mit ASS jedoch signifikant höher, als das Blutungsrisiko einer ASS-Monotherapie (Vergleichstherapie).</p> <p>Als weitere RCTs mit der Prüfmedikation Ticagrelor sind die PLATO (6) und die SOCRATES Studie (7) zu nennen. Da aber die klinischen Fragestellungen und teilweise auch die Patientenkollektive von der hier diskutierten Indikationsstellung differieren, können aus diesen beiden Studien keine relevanten Informationen für die Nutzenbewertung bei o.g. Indikation gewonnen werden.</p>	
	<p>3.3 Endpunkte</p> <p>Die Beurteilung des therapeutischen (Zusatz-) Nutzens von Ticagrelor 60 mg im Studienkollektiv basiert im Wesentlichen auf folgenden Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten:</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Morbidität (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) - Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) - Instabile Angina pectoris - Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) - TIA <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE, exklusive Blutungen) - Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (inklusive Blutungen) - Schwere Blutungen (gemäß PLATO Definition) - Dyspnoe <p>Für weitere vom IQWiG gewünschte Endpunkte wie Gesundheitszustand (nach EQ-5D VAS [visuelle Analogskala]) und gesund-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	heitsbezogene Lebensqualität stehen im analysierten Studienkollektiv keine verwertbaren Daten zur Verfügung.	
	<p>3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Von den insgesamt 21.162 Patienten der PEGASUS Studie wurden 924 Patienten in Deutschland rekrutiert. Länderspezifische Analysen zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der Studie liegen nicht vor. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse (3) ergab sich aber kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Herkunftsregion (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien) und den Behandlungseffekten beider Dosen im Hinblick auf die wesentlichen klinischen Endpunkte der Studie. Ferner existieren auch darüber hinaus keine Daten, die den Schluss zulassen würden, die Ergebnisse der hier diskutierten Analysen zu Ticagrelor 60 mg in o.g. Indikation seien nicht auf Deutschland übertragbar.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>3.5 Bericht des IQWiG</p> <p>Das IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung vom 29.06.2016 (8) ausführlich Stellung zu den Ergebnissen der PEGASUS Studie.</p> <p>Als wesentliche positive Effekte von Ticagrelor 60mg in Kombination mit ASS in o.g. Indikation betont das IQWiG die Reduktion der Gesamtmortalität und des kombinierten ischämischen Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall) gegenüber der Vergleichstherapie bestehend aus ASS. Für den isolierten Endpunkt Myokardinfarkt wird ebenfalls die Risikoreduktion unter einer Kombinationstherapie mit Ticagrelor und ASS betont. Für all diese Wirksamkeitsendpunkte ergeben sich laut IQWiG „Hinweise für einen geringen Zusatznutzen“. Für den Endpunkt Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv der Zulassungspopulation, und somit sieht das IQWiG hier keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> <p>Wesentliche negative Effekte ergeben sich bei den (schweren) Blutungen sowie im Bereich anderer schwerwiegender und nicht schwerer Nebenwirkungen (u.a. ausgeprägte Häufung einer Dyspnoesymptomatik unter Ticagrelor). Insbesondere für den Endpunkt „schwere Blutungen“ resümiert das IQWiG, dass hier ein „Hinweis</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>auf einen höheren Schaden“ durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie besteht. Da sich bezüglich des Endpunkts Dyspnoe statistisch hochsignifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor plus ASS gegenüber Placebo plus ASS zeigten und da diese Unterschiede sich homogen in sämtlichen Subgruppenanalysen nachweisen ließen, sieht das IQWiG hier einen „Beleg für einen Schaden“ durch die Kombinationstherapie. Das IQWiG resümiert aber auch zusammenfassend, dass die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere in Bezug auf den Endpunkt Gesamtmortalität, nicht infrage stellen.</p> <p>Wir halten die Argumentation des IQWiG für insgesamt schlüssig und gut begründet. Das IQWiG misst dem Endpunkt „Gesamtmortalität“ in seiner abschließenden Bewertung eine hohe Bedeutung bei, was aus unserer Sicht absolut nachvollziehbar ist. Der mögliche Nutzen jeglicher additiven Therapie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollte sich ultimativ auch auf Ebene der Gesamtmortalität zeigen. Auch wenn das Ausmaß des positiven Effektes hier als vergleichsweise gering einzustufen ist, so zeigen sich doch im Zulassungskollektiv – anders als im Gesamtkollektiv von PEGASUS - statistisch signifikante Unterschiede sowohl für die Gesamtmortalität (HR 0.80, 95% CI 0.67-0.96, P=0.018), als auch</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	für die kardiovaskulären Todesfälle (HR 0.71, 95% CI 0.56-0.90, P=0.004).	
	<p>3.6 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Auf Basis der dargelegten Ergebnisse eines definierten Kollektivs innerhalb der PEGASUS Studie wurde bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ definiert. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt durch das IQWiG in einer Abstufung, welche von nicht quantifizierbar (geringste Stufe), über „gering“, „beträchtlich“ bis hin zu „erheblich“ (höchste Stufe) reicht. Die Einschätzung des IQWiG eines geringen Zusatznutzens einer Kombinationstherapie bestehend aus Ticagrelor 60mg plus ASS gegenüber einer ASS Monotherapie deckt sich nicht mit der Gesamteinschätzung des pU. Das pU sieht als Fazit im eingereichten Dossier (9) auf Basis der Daten und in Abwägung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte einen <i>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</i> von Ticagrelor 60mg/ASS gegenüber der Ver-</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteilen in der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Nachteile werden in der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere Blutungen abgeleitet. Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwie-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>gleichstherapie (ASS Monotherapie).</p> <p>Erklärend für die Einstufung des Zusatznutzens führt das IQWiG an, dass sich für eine Kombinationstherapie aus Ticagrelor 60 mg plus ASS versus einer ASS Monotherapie positive wie auch negative Effekte zeigen. Wir teilen die Einschätzung des IQWiG (a) in Bezug auf das Vorhandensein und (b) hinsichtlich der Graduierung des Zusatznutzens als „gering“. Folgende Aspekte sind in diesem Zusammenhang für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der positive und statistisch signifikante Effekt einer Kombinationstherapie mit 60 mg Ticagrelor (HR 0.80, 95% CI 0.67-0.96, P=0.02) findet sich im Zulassungskollektiv der PEGASUS Studienkohorte (n=5388 Patienten im Ticagrelor-Arm, n=5391 Patienten im Placebo-Arm). Im Gesamtkollektiv der PEGASUS Subpopulation, die mit Ticagrelor 60 mg behandelt wurde (n=7045), zeigten sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n=7067) numerisch ebenfalls weniger Todesfälle, allerdings war hier der Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität im Vergleich zu ASS Monotherapie nicht statistisch signifikant (HR 0.89, 95% CI 0.76-1.04, P=0.14). Aus statistischer Sicht sind weder das Gesamtkollektiv, 	<p>gende Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>noch die Zulassungspopulation seitens der Fallzahl entsprechend aufgestellt, um mit ausreichender statistischer Power Signifikanzen für den Endpunkt Mortalität herauszuarbeiten. Die tatsächliche Fallzahlkalkulation der Studie beruhte für den Ticagrelor 60 mg Arm auf einer 19%-igen Risikoreduktion für den primären, kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) bei einer Power von 83% ($\alpha=0.026$) (3). Dieser Sachverhalt erklärt aus unserer Sicht auch die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen der Begutachtung Hinweise aber keine Belege für einen Zusatznutzen sieht. Studien mit noch größeren Patientenkollektiven wären notwendig, um für einen Vergleich der Mortalitätsstraten (Ticagrelor 60 mg vs. Placebo) hohe statistische Sicherheit zu erzielen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des fehlenden Unterschiedes in der kardiovaskulären Mortalität im Gesamtkollektiv der PEGASUS Studie müssen entsprechend dem Studienprotokoll („hierarchical testing procedure“) auch die Analysen aller anderen Endpunkte rein explorativer Natur bleiben. • Der klinische Nutzen einer prolongierten dualen Plättchenhemmung, wie in PEGASUS evaluiert, wird auch durch die Compliance seitens der regelmäßigen Einnahme der 	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen, mit Ausnahme der Erhebung des Gesundheitszustandes mittels des EQ-5D VAS, als niedrig eingestuft.</p> <p>Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Thrombozytenaggregationshemmer bestimmt. Hier ist kritisch anzuführen, dass ca. 30% der Patienten, die in PEGASUS unter einer Therapie mit Ticagrelor standen, diese Therapie frühzeitig abgebrochen haben (10). Unerwünschte Nebenwirkungen wie Blutungen und das Auftreten von Dyspnoe waren die häufigsten Gründe für einen frühzeitigen Therapieabbruch. Das deutlich gehäufte Auftreten von Dyspnoe im Vergleich der beiden Studienarme (Ticagrelor 60 mg plus ASS vs. Placebo plus ASS, $P < 0.001$) veranlasste das IQWiG dazu, einen <i>Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS</i> anzusehen. Wir teilen hier die Bedenken seitens des IQWiG und die hohe Zahl der Therapieabbrüche muss im Rahmen einer Gesamtbewertung als bedenklich eingestuft werden. Sicherlich handelt es sich hier um ein relevantes Problem im klinischen Alltag im Rahmen der medikamentösen Therapie von Post-Infarktpatienten.</p>	<p>Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.</p> <p>Zudem wurden keine Daten für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung. Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>ZUSAMMENFASSUNG</p> <p>Zusammenfassend sehen wir daher durch die PEGASUS TIMI-54 Studie einen Hinweis für einen vorhandenen, wenn auch geringen Zusatznutzen für Hochrisiko-Patienten, die bezüglich Ihres Risikoprofils und Ihrer Charakteristika der Zulassungspopulation entsprechen.</p>	<p><u>Fazit:</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.</p>

Literaturverzeichnis

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541-619.
2. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 385: 792-8.
 3. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791-800.
 4. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 690-7.
 5. <http://www.fachinfo.de/pdf/012751>
 6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045-57.
 7. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016; 375: 35-43.
 8. https://www.iqwig.de/download/A16-15_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
 9. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/>
 10. Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: A secondary analysis of the pegasus-timi 54 trial. JAMA Cardiology 2016; 1: 425-32.

4.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2016
Stellungnahme zu	Ticagrelor (Brilique®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Ticagrelor (Brilique®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ticagrelor im neuen Anwendungsgebiet wird (gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure) angewendet zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses.</p> <p>Der G-BA hat die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das IQWiG sieht in der Gesamtabwägung von Vor- und Nachteilen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Positive Behandlungseffekte würden sich u.a. bei der Gesamtmortalität, bei Myokardinfarkten sowie teilweise auch bei Schlaganfällen zeigen. Demgegenüber stünden nach Aussage des IQWiG Nachteile bei Behandlungsabbrüchen, Dyspnoen sowie schweren Blutungen.</p>	
<p>Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise teilweise intransparent und nicht nachvollziehbar</p> <p>Das IQWiG leitet auf Grundlage der vom Hersteller vorgelegten Daten <i>aus einer Studie</i> auf der Seite der Schadens für den Endpunkt Dyspnoen einen <i>Beleg</i> für größeren Schaden ab. Auf der Nutzenseite werden allerdings auf Basis der gleichen Datengrundlage nur <i>Hinweise</i> für einen Zusatznutzen abgeleitet (z. B. Endpunkt Gesamtmortalität oder beim kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödli-</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Dossierbewertung durch das IQWiG erfolgt auf Grundlage der Allgemeinen Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ticagrelor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorge-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chem Myokardinfarkt bzw. nicht tödlichem Schlaganfall). Die Aussagekraft der Nachweise wird seitens des IQWiG demnach endpunktspezifisch unterschiedlich bewertet. Insgesamt führt das Vorgehen in der Gesamtaussage zu einem „Hinweis auf geringen Zusatznutzen“.</p> <p>Die endpunktspezifisch unterschiedliche Bewertung der Aussagekraft ist dabei nur teilweise nachvollziehbar, da das IQWiG lediglich Begründungen anführt, wenn aus seiner Sicht die Bedingungen erfüllt sind, Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p><i>„Aus der Studie PEGASUS können endpunktspezifisch Belege abgeleitet werden. Für Endpunkte, für die das möglich ist, erfolgt eine entsprechende Begründung.“</i></p> <p>Wurden vom IQWiG keine Belege (d. h. nur Hinweise) abgeleitet, wurden demnach keine Begründung angeben, warum hier keine Belege ableitbar wären. Dadurch bleiben die Grundlagen dieser Entscheidungen intransparent und nicht überprüfbar. Die entsprechende Bewertung ist deshalb insgesamt nicht nachvollziehbar; u.a. auch deshalb, weil die Anforderung des IQWiGs an die Ableitung eines Belegs aus einer Studie vielfältig sind.</p> <p>So müssen gemäß IQWiG Methodenpapier neben einem vorhandenen Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien, weitere besondere Anforderungen erfüllt sein. Hierzu zählen eine ausreichende Anzahl beteiligter Studienzentren (mind. 10), ein Ergebnis mit sehr kleinem p-Wert ($p < 0,001$) sowie ein innerhalb der Studie konsistentes, also ausreichend homogenes Ergebnis. Für letzteres Kriterium hat das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung das Merkmal geografische Region herangezogen.</p> <p><i>„Aus lediglich einer Studie kann im Ausnahmefall für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische Population abgeleitet werden, wenn zusätzliche Kriterien erfüllt sind [4]. So müssen mindestens 10 Zentren</i></p>	<p>tragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>Die Gesamtbewertung, Aussagesicherheit sowie letztendlich das Fazit der Nutzenbewertung nach §35a SGB V resultieren damit aus der Gesamtwürdigung der Ergebnisse durch den G-BA.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an der Studie beteiligt sein, was mit > 1000 beteiligten Zentren in der Studie PEGASUS der Fall ist. Weiterhin muss der beobachtete Effektschätzer einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert aufweisen ($p < 0,001$). Für solche Endpunkte muss geprüft werden, ob die Ergebnisse innerhalb der Studie konsistent also ausreichend homogen sind. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und Länder, in denen die Studie PEGASUS durchgeführt wurde, wurde hierfür das Merkmal geografische Region (Asien und Australien / Europa und Südafrika / Nordamerika / Südamerika) herangezogen. Sind die oben genannten Kriterien erfüllt, wird für den entsprechenden Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet.“</p> <p>Aufgrund dieser Vielzahl von Anforderungen bleibt dem G-BA (sowie der Öffentlichkeit) durch die o.g. fehlende Begründung des IQWiG verborgen, welche Kriterien letztendlich entscheidungstragend waren, einen möglichen Beleg abzulehnen und stattdessen einen Hinweis zu attestieren. Das Vorgehen des IQWiG ist damit nicht nachvollziehbar. Die Begründungen des IQWiG sollten durch den G-BA überprüft und transparent gemacht werden.</p>	
<p>Kriterien-Willkür für Beleg aus einer Studie</p> <p>Wie oben beschrieben, leitet das IQWiG u. a. für den Endpunkt Dyspnoen einen Beleg für größeren Schaden ab sowie Hinweise auf einen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtmortalität und beim kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt bzw. nicht tödlichem Schlaganfall ab.</p> <p>Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Endpunkte Gesamtmortalität bzw. den o.g. Kombinationsendpunkt soll hier vor dem Hintergrund der angewendeten Kriterien diskutiert werden.</p> <p>Folgt man den Bedingungen des IQWiGs für die Ableitung von Belegen</p>	<p>Siehe vorherigen Kommentar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus einer Studie, muss zunächst festgestellt werden, dass (i) neben dem vorhandenen Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien, auch (ii) eine ausreichende Anzahl beteiligter Studienzentren (> 1000) vorhanden ist. Des Weiteren sind (iii) die Ergebnisse für beide Endpunkte auf Grundlage der Betrachtung des Merkmals geografische Region (Asien und Australien / Europa und Südafrika / Nordamerika / Südamerika) innerhalb der Studie konsistent und ausreichend homogen (p-Werte der Interaktionstests für Gesamtmortalität [p = 0,627], Kombinationsendpunkt [p = 0,882]).</p> <p>Darüber hinaus liefern beide Endpunkte statistisch hoch-signifikante Ergebnisse, insb. im Kombinationsendpunkt mit HR [95 %-KI], 0,80 [0,70; 0,91]; p = 0,0011 sowie Gesamtmortalität 0,80 [0,67; 0,96] p = 0,0183. Obwohl es aus dem Bericht des IQWiG nicht explizit hervorgeht (siehe Kritik oben), bleibt zu vermuten, dass damit das vom IQWiG festgesetzte 4te Kriterium zur Ableitung eines Belegs nicht erfüllt sein könnte, welches Anforderungen an den p-Wert stellt, wonach „p < 0,001“ sein muss.</p> <p>Vor dem Hintergrund des sehr kleinen Unterschieds zwischen der IQWiG Anforderung (p < 0.001) und des tatsächlich festgestellten Wertes von „p = 0,0011“ im Kombinationsendpunkt sollte seitens des G-BA die Sinnhaftigkeit des abschließenden Urteils zur Aussagekraft nochmals geprüft werden.</p> <p>Das für diesen Sachverhalt festgelegte Kriterium „<i>der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (p < 0,001)</i>“ wurde vom IQWiG willkürlich festgesetzt ohne nachvollziehbare Begründung. Das IQWiG benennt einen exakten Grenzwert, zu dessen Akzeptanz und Sinnhaftigkeit in der Wissenschaft kein allgemeiner Konsens besteht. Damit unterscheidet sich dieser Grenzwert von der wissenschaftlichen Konvention zum Grenzwert des allgemein akzeptier-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Niveaus für einen Test auf statistische Signifikanz von $p < 0,05$.</p> <p>In der Richtlinie der EMA „Points to Consider on Application with [...] one pivotal study“ [1] wird in einem ähnlichen Kontext auf den allgemein anerkannten Grenzwert von $p = 0,05$ Bezug genommen und eine Forderung formuliert, die auf einen Grad der statistischen Signifikanz von „<i>deutlich besser als das 5 %-Niveau</i>“ abzielt. Die IQWiG-Festlegung eines Grenzwertes von $p < 0,001$ in diesem Kontext entspricht dieser Festlegung nur teilweise und muss deshalb grundsätzlich hinterfragt werden.</p> <p>Würde das IQWiG einem von der EMA vorgeschlagen Kriterium „<i>deutlich besser als das 5 %-Niveau</i>“ folgen, würde für den Kombinationsendpunkt wie auch für den Endpunkt Gesamtmortalität jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegen. Der G-BA sollte deshalb eine erneute Bewertung der Aussagekraft dieser Endpunkte vornehmen unter Berücksichtigung des von der EMA akzeptierten Kriteriums, da der vom IQWiG willkürlich festgelegte Grenzwert von $p < 0,001$ allgemein nicht anerkannt ist.</p>	
<p>Keine Berücksichtigung der Daten des EQ-5D VAS wegen „falschem“ Erhebungszeitpunkt</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vorgelegten Auswertungen für den Endpunkt EQ-5D VAS zum Zeitpunkt 18 Monate nicht, da der Hersteller keine Daten zum relevanten Auswertzeitpunkt vorgelegt hätte, den das IQWiG bei 36 Monaten sieht, da für alle anderen Endpunkte eine Auswertung zu letzterem Zeitpunkt vorgelegen hätten.</p> <p><i>“Für die relevante Teilpopulation liefert der pU jedoch lediglich Daten bis zum Zeitpunkt 18 Monate. Für alle anderen Endpunkte liefert der pU Daten bis zum Zeitpunkt 36 Monate, sodass eine Erhebung des Gesundheitszustands zu diesem Zeitpunkt für die vorliegende Nutzenbe-</i></p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Erhebung mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist der Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung wird die Auswertung betrachtet, die alle Werte umfasst, die zum jeweiligen Behandlungsende der Patienten erhoben wurden („End of Treatment“). Dieses Vorgehen entspricht einer Anwendung des Last Observation Carried Forward (LOCF)-Prinzips. Die Ergebnisse zu einzelnen Zeitpunkten sind nicht sinnvoll interpretierbar, weil sie nur diejenigen Patienten betrachten, die zu der entsprechenden Studienvisi-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>wertung relevant ist.“</i></p> <p><i>„Aufgrund fehlender Daten zum relevanten Auswertungszeitpunkt liegen für den Endpunkt EQ-5D VAS für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor.“</i></p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist nicht nachvollziehbar und entspricht nicht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin.</p> <p>Es ist nicht ersichtlich, warum der mit dem EQ-5D VAS gemessenen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt von 18 Monaten für die Nutzenbewertung nicht relevant sein sollte. Verwertbare Daten zum Gesundheitszustand lagen nach Ansicht des vfa vor-</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist insbesondere vor dem Hintergrund nicht nachvollziehbar, da keine anderen patientenberichteten Erhebungsmethoden als diese zur Verfügung standen.</p> <p>Der G-BA sollte bei seiner Bewertung auch Auswertungen des EQ-5D VAS zum Zeitpunkt 18 Monate berücksichtigen.</p>	<p>te untersucht wurden (z. B. nur ca. 64 % der Patienten zu Monat 30, 20 % der Patienten zu Monat 36).</p>
<p>Aggregierte Endpunkte „Gesamtrate SUE“ / „Abbruch wegen UE“ ohne Berücksichtigung der Blutungsereignisse</p> <p>Das IQWiG schließt in der Bewertung die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ bzw. „Abbruch wegen UE“ ein.</p> <p>Als relevant für die Nutzenbewertung benennt das IQWiG jedoch ausschließlich die Auswertungen, die Blutungsereignisse nicht mit einschließen (Gesamtrate SUE [exkl. Blutungen], Abbruch wegen UE [exkl. Blutungen]). Diese hatte der Hersteller im Rahmen von Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Begründet wird das Vorgehen des IQWiG (d. h. Ausschluss von Gesamtrate SUE [inkl. Blutungen], Abbruch wegen UE [inkl. Blutungen]) damit, dass „Blutungen“ bereits einzeln in einem ei-</p>	<p><i>SUE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE, sowohl inklusive als auch exklusive Blutungen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE inklusive Blutungen sowie exklusive Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (Abbruch wegen UE inklusive Blutungen: RR 1,94, 95%-KI [1,73; 2,16], p < 0,001; Abbruch wegen UE</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genständigen Endpunkt ausgewertet werden.</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung sind für alle Nebenwirkungen jeweils Auswertungen relevant, die Blutungsereignisse nicht mit einschließen, da diese einzeln ausgewertet werden (siehe unten). Für den Endpunkt SUE legt der pU für die relevante Teilpopulation sowohl Auswertungen exklusive Blutungsereignisse als auch Auswertungen inklusive Blutungen vor. [...] Für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE legt der pU allerdings nur Auswertungen inklusive Blutungsereignisse vor. Er begründet dieses Vorgehen nicht.“</i></p> <p><i>„Für den Endpunkt Abbruch wegen UE werden für die Nutzenbewertung ersatzweise Auswertungen inklusive Blutungen herangezogen. Dies ist möglich, weil der Einfluss von Blutungsereignissen auf das Ergebnis der relevanten Teilpopulation auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation abschätzbar ist. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE inklusive und exklusive Blutungen in der Gesamtpopulation.“</i></p> <p><i>„In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt SUE Auswertungen exklusive Blutungsereignisse herangezogen. Ergebnisse zu den Endpunkten UE und SUE inklusive Blutungen werden in Anhang B dargestellt.“</i></p> <p>Die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ bzw. „Abbruch wegen UE“ sind grundsätzlich auf die Aggregation aller entsprechenden auftretenden unerwünschten Ereignisse ausgerichtet, um einen Gesamteindruck aller spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen zu erhalten. Das Vorgehen des IQWiG nur solche Auswertungen zu berücksichtigen, die Blutungsereignisse nicht mit einschließen, ist demnach nicht nachvollziehbar. Es ist nicht sachgerecht, einen Endpunkt, der alle Ereignissen aggregieren soll, um besondere Ereignisse zu reduzieren, nur weil die-</p>	<p>exklusive Blutungen: RR 1,62, 95%-KI [1,43; 1,84], $p < 0,001$). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt (jeweils inklusive sowie exklusive Blutungen) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>se in einem separaten Endpunkt einzeln ausgewertet werden.</p> <p>Eine aggregierte Auswertung ist deshalb sinnvoll und notwendig, weil durch die Aggregation aller spezifischen und unspezifischen Ereignisse die notwendige Power erreicht werden kann, auch kleine (systematische) Unterschiede sichtbar zu machen. Der Ausschluss von spezifischen Ereignissen, die systematisch in gleicher Richtung zu unspezifischen Ereignissen auftreten, würde eine Aufdeckung von relevanten Effekten im („bereinigten“) aggregierten Endpunkt erschweren.</p> <p>Die vom IQWiG als relevant erachtete Analyse wäre allenfalls unter Bedingungen sinnvoll, wenn eine spezifische Nebenwirkung die Gesamtheit aller anderen unspezifischen Nebenwirkungen aufheben würde. In diesem Fall ist eine solche Analyse im Rahmen von Sensitivitätsüberprüfungen notwendig. Eine solche Analyse sollte aber vor dem Hintergrund der o. g. Powerproblematik <i>nicht</i> als Standard- bzw. maßgebliche Auswertung dienen, da die Aufdeckung kleiner, systematischer Unterschiede dadurch erschwert wird.</p> <p>Abschließend ist festzustellen, dass das aktuelle Vorgehen des IQWiG inkonsistent mit anderen Nutzenbewertungen ist.</p>	
<p>Subgruppenergebnisse mit hohem Risiko falsch positiver Ergebnisse und ohne medizinische Plausibilitätsprüfung</p> <p>Das IQWiG stellt bei einer Reihe von Subgruppenanalysen Effektmodifikation auf Endpunkten fest. Dabei handelt es sich um differentielle Effekte des Alters beim Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) sowie von Mehrgefäß-KHK beim Endpunkt schwere Blutung. Diese Ergebnisse gehen in die Gesamtabwägung des Zusatznutzens ein (Tabelle 19), obwohl unklar bleibt, wie diese Effekte schlussendlich in das Gesamturteil eingehen bzw. gewichtet werden.</p>	<p><i>Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI vor. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS zeigt. In der vorliegenden Indikation ist zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine medizinische Rationale bekannt für einen Vorteil in der Therapie mit Ticagrelor für die Patientenpopulation mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Aufgrund der zudem widersprüchlichen Ef-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vfa sieht die vorgenommenen Subgruppeneinteilungen sehr kritisch. Zum einen muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den <i>vermeintlich</i> statistisch signifikanten Tests auf Effektmodifikation um falsch positive Ergebnisse handeln kann. Aufgrund der vom IQWiG durchgeführten großen Anzahl von Tests auf Effektmodifikation ohne sinnvolle Korrektur für multiple Vergleiche, werden die berichteten α-Niveaus von $p < 0,2$ nicht gehalten. Die angegebenen p-Werte sind hinsichtlich der Sicherheit der Aussage irreführend. Eine Zufälligkeit dieser Subgruppenergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Des Weiteren liefert das IQWiG keine Rationale für die medizinische bzw. pathophysiologische Plausibilität solcher Effekte, die die Glaubwürdigkeit stützen würden.</p> <p>Darüber hinaus sind Aussagen zu den Subgruppen grundsätzlich unsicher, da Teilstichproben klein sind und die statistische Power reduziert ist (mit höherem Fehler 2ter Art).</p> <p>Aus der Sicht des vfa ist die Berücksichtigung dieser Subgruppenergebnisse in der Gesamtabwägung des Zusatznutzens nicht sachgerecht.</p>	<p>Effektmodifikation durch das Merkmal BMI in weiteren, der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkten der Kategorie Morbidität bleibt für die Aussagen zum Zusatznutzen die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI unberücksichtigt.</p> <p>Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein geringer Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).</p> <p><i>Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)</i></p> <p>Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Es liegt jedoch ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor: Für Patienten < 65 Jahre (HR: 0,48, 95%-KI [0,28; 0,81], $p = 0,006$; Interaktion: 0,055) zeigt sich ein Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, während für Patienten ≥ 65 Jahre kein Unterschied von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt werden konnte. Insgesamt wird jedoch die Aussagesicherheit der Subgruppenergebnisse als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten.</p> <p>Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wird daher auf der Grundlage der gesamten relevanten Teilpopulation bewertet und somit als nicht belegt angesehen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analysis; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 8.7.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ticagrelor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2016

von 11.02 Uhr bis 12.06 Uhr– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Lützelberger
Herr Dr. Müller-Löbnitz
Frau Riedel
Frau Rohwedder

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Dietze

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-
forschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Landmesser

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Creutzig
Herr Dr. Wille

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

Herr Nehls
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute im Unterausschuss Arzneimittel zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor, neues Anwendungsgebiet. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Sie alle kennen, mit dem Fazit eines Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen.

Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellungnahmen abgegeben: AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DKG), der Bundesverband Interventioneller Kardiologen e. V. durch Herrn Professor Dr. Ernst G. Vester, Bayer Vital GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für AstraZeneca Herr Lützelberger, Herr Dr. Müller-Löbnitz, Frau Riedel und Frau Rohwedder, dann für die AkdÄ Herr Professor Creutzig und Herr Dr. Wille, für Bayer Vital Frau Dr. Dietze, Herr Professor Landmesser für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung sowie Herr Nehls und Herr Dr. Werner für den vfa. – Sie alle sind anwesend, und es ist keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Hinweis zum Verfahren – die meisten von Ihnen kennen es schon –: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils bitte Mikrofon benutzen und Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft oder Institution nennen.

Wir sollten heute alle relevanten Punkte, die sich aus der Dossierbewertung ergeben haben, hier diskutieren. Aus unserer Sicht müssten drei Punkte auf alle Fälle angesprochen werden:

Zum einen der Punkt, den die AkdÄ adressiert, nämlich Todesfälle durch maligne Erkrankungen. Für Ticagrelor 60 mg vs. Placebo finden sich in der PEGASUS-Studie leicht erhöhte Zahlen, die jedoch nicht signifikant sind. Im EPAR bzw. in der Fachinformation werden diese Dinge lediglich unter Punkt 5.3 „präklinische Daten zur Sicherheit“ aufgegriffen und als nicht relevant eingestuft. Im Gegensatz dazu wird das durch die FDA thematisiert. Das Risiko wird von der FDA als unklar eingeschätzt, da das Tumorrisiko nicht mit der Behandlungsdauer korreliert. Darüber sollten wir zumindest kurz sprechen.

Dann wäre die Einschätzung der Relevanz der Subgruppeneffekte wichtig, zum Beispiel Alter beim Endpunkt „Schlaganfall“, BMI beim Endpunkt „Gesamtmortalität“.

Außerdem sollte es – ganz, ganz wichtig – um die klinische Relevanz der hohen Abbruchraten gehen. Hier haben wir doch wirklich signifikante Daten und signifikante Unterschiede. Ich glaube, auch das ist einer etwas vertieften Erörterung hier sicherlich würdig. Daneben aber, wie gesagt, auch gerne alle anderen Punkte.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz die relevanten Punkte darzustellen. Dann würden wir in die bekannte muntere Frage- und Antwortrunde eintreten. – Herr Lützelberger, Sie haben das Wort.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Einen schönen guten Morgen auch noch einmal von meiner Seite. Die Namen der Mitglieder unserer Dele-

gation haben Sie ja schon gehört. Vielleicht noch zwei Zusatzinformationen: Frau Rohwedder zu meiner Linken und Herr Dr. Müller-Löbnitz ganz außen rechts unterstützen uns von der medizinischen Seite, Frau Riedel ist aus der Abteilung Market Access, wie auch meine Wenigkeit aus der Abteilung Pricing/Market Access ist.

Meine Damen und Herren, es ist jetzt fünf Jahre her, seit der Gemeinsame Bundesausschuss seine erste Nutzenbewertung nach Einführung des AMNOG durchgeführt hat. Damals ging es um den Wirkstoff Ticagrelor im Anwendungsgebiet „akutes Koronarsyndrom“. Die Bewertung erfolgte auf Basis der PLATO-Studie. Aus Sicht von AstraZeneca war die damalige positive Nutzenbewertung ein Signal, dass eine Innovation, wenn hinreichend evidenzbasiert, auch unter den neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen eine Würdigung finden kann und Patienten davon profitieren können. Mittlerweile ist Ticagrelor ein im medizinischen Alltag etabliertes Arzneimittel.

Heute sprechen wir also über denselben Wirkstoff, wiederum auf Basis einer qualitativ hochwertigen, großen Outcome-Studie, nämlich der PEGASUS-Studie. In diese Studie wurden circa 20.000 Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren eingeschlossen, und es wurde das Nutzen-Risiko-Profil einer erweiterten Sekundärprävention mittels einer dualen Plättchenhemmung mehr als ein Jahr nach dem Herzinfarkt untersucht.

Wieder sind wir stolz – das darf ich so sagen –, dass wir Ihnen Ergebnisse präsentieren können, die zeigen, dass der Wirkstoff Ticagrelor auch im neuen Anwendungsgebiet zusätzliches Leben retten kann. Wir haben das im Dossier exakt für die Zulassungspopulation dargestellt. Ich betone das deshalb, weil letztendlich die Zulassung nur für einen Teil der PEGASUS-Studienpopulation ausgesprochen wurde, nämlich für den Teil, der am meisten profitiert hat. Abgesehen vom Mortalitätsnutzen können nachweislich zusätzlich auch nicht unmittelbar tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, beispielsweise Herzinfarkte und Schlaganfälle, vermieden werden.

Die Kehrseite einer dualen Plättchenhemmung – das wusste man; das haben wir jetzt auch in der PEGASUS-Studie gesehen – ist ein höheres Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zur Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. So sind bei circa 12 Prozent der Patienten, das heißt bei etwa zweieinhalbmal mehr als unter einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure, klinisch relevante Blutungen aufgetreten. Davon sahen wir schwere Blutungen bei weniger als 3 Prozent der Patienten, genau bei 2,7 Prozent, im Vergleich zu 1,1 Prozent nur unter Acetylsalicylsäure, wobei es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die fatalen und die intrakraniellen schweren Blutungen gab. Das heißt, unter der dualen Plättchenhemmung waren die zusätzlich aufgetretenen schweren Blutungen kontrollierbar. Die europäische Zulassungsbehörde hat deshalb auch für Ticagrelor 60 mg in der zugelassenen Population ein positives Nutzen-Risiko-Profil ausgesprochen. Und auch das IQWiG hat in seinem Bericht konstatiert, dass die negativen Effekte die positiven Effekte insbesondere beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ nicht infrage stellen.

Bevor ich zwei Zahlen nenne, um zu veranschaulichen, mit was für einer Patientenpopulation wir es hier zu tun haben, zunächst einige Worte zu der Population an sich: Es handelt sich um schwerkranke Patienten, bei denen das Risiko besonders hoch ist, ein atherothrombotisches Ereignis zu erleiden; denn abgesehen von dem Herzinfarkt in der Vorgeschichte haben sie, wie gesagt, auch zusätzliche Risikofaktoren, die von einer sehr weit fortgeschrittenen Atherosklerose und/oder einem bereits kritischen Gewebeschaden künden und/oder die

Atherosklerose noch weiter beschleunigen. Ich spreche hier von Diabetes mellitus, von chronischen Nierenerkrankungen, koronaren Mehrgefäßerkrankungen, von höherem Alter oder auch von einem zweiten Herzinfarkt in der Vorgeschichte. In einer solchen Population ist es gerechtfertigt, überschaubare Risiken der Behandlung in Kauf zu nehmen, um noch Schlimmeres zu verhindern.

Jetzt, wie schon angekündigt, zu den zwei Zahlen, um zu verdeutlichen, wie vulnerabel der Gesundheitszustand dieser Patientengruppe ist. Selbst unter guter Behandlung mit Lipidsenkern, Blutdrucksenkern, Acetylsalicylsäure, gegebenenfalls weiteren Medikamenten hat – das haben wir in der PEGASUS-Studie gesehen – im zulassungsrelevanten Teil des Placebo-Arms fast jeder 10. Patient im Laufe der dreijährigen Beobachtungsphase ein tödliches oder nichttödliches kardiovaskuläres Ereignis erlitten, und mehr als jeder 20. Patient ist im Laufe dieses relativ kurzen Zeitraums verstorben. Mit Ticagrelor 60 mg, wenn zusätzlich zu Acetylsalicylsäure gegeben, konnten die Ereignisraten bei diesen zwei Endpunkten statistisch signifikant um 20 Prozent reduziert werden. Damit, meine Damen und Herren, bewirkt Ticagrelor genau das, wozu es auch gemäß Fachinformation bzw. Anwendungsgebiet bestimmt ist: nämlich effektiv atherothrombotischen Ereignissen vorzubeugen.

Ich will in diesem Zusammenhang vielleicht noch zwei weitere Zahlen nennen: die kardiovaskuläre Mortalität konnte um 29 Prozent reduziert werden und die durch eine koronare Herzkrankheit bedingte Mortalität um 28 Prozent. Zudem hat das IQWiG in seinem Bericht auch eine mehr als 50-prozentige Reduktion von Schlaganfällen bei Patienten mittleren Alters konstatiert.

All diese Ergebnisse waren statistisch signifikant. Deshalb plädieren wir in der Gesamtschau auch weiterhin für die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Noch zwei Worte zu der schriftlichen Stellungnahme, die wir eingereicht haben. Abgesehen von dem letztgenannten Aspekt, also dem Ausmaß des Zusatznutzens, worüber zwischen uns und dem IQWiG Dissens besteht, folgen wir dem Bericht weitestgehend. Entsprechend haben wir in der schriftlichen Stellungnahme auch nur einzelne Detailsaspekte adressiert und erläutert. Auch haben wir der guten Ordnung halber in Reaktion auf die vom IQWiG etwas unterschiedlich präferierte Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse auch noch mal zusätzliche Datenauswertungen für die Zulassungspopulation eingereicht. Wir schließen uns aber der im IQWiG-Bericht bereits vorgetragenen Sichtweise an, dass diese Daten keine neuen Erkenntnisse für diese Nutzenbewertung bringen, sondern vielmehr nur noch einmal bestätigen, was ohnehin geschlussfolgert wurde.

Das soll es erst einmal als Eingangsstatement von meiner Seite gewesen sein. Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und gebe gerne zurück an Sie, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Lützelberger, für diese Einführung. – Ich würde gerne zwei Fragen stellen, zum einen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum anderen an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung.

Sie hatten ja eben gesagt, wie wunderbar der Gesundheitszustand der Patienten unter Ticagrelor sei, könne man an den beiden von Ihnen genannten signifikanten Unterschieden bei bestimmten Ereignisraten sehen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sieht in ihrer Stellungnahme doch einige Kritikpunkte, die sie dazu veranlasst, eher in Richtung eines nicht belegten Zusatznutzens zu gehen. Hier wird von der AkdÄ die Durchführung

weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen empfohlen und insbesondere Kritik am Nichterheben und Nichtberücksichtigen relevanter Endpunkte, nämlich der schweren unerwünschten Ereignisse insgesamt, klinisch relevanter Blutungen, gesundheitsbezogener Lebensqualität, geübt, Subgruppeneffekte zum Beispiel beim BMI werden nach Auffassung der AkdÄ nicht hinreichend abgebildet, und auch mit der bereits in der Einleitung angesprochenen Erhöhung des Risikos für maligne Tumoren hätte man sich nach Auffassung der AkdÄ auseinandersetzen müssen.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung sieht die sehr hohe Zahl der Therapieabbrüche – 30 Prozent der Patienten – als bedenklich an und sieht hierin ein relevantes Problem im klinischen Alltag. Das ist ja doch eine relativ hohe Therapieabbruchzahl.

Mich würde jetzt einfach einmal interessieren, vielleicht beginnend mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, danach dann von der AkdÄ, wie Sie den Wirkstoff im neuen Anwendungsgebiet sehen. Dann würden wir weitere Fragen stellen. Wer möchte? – Herr Professor Landmesser, bitte.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Vielen Dank. – Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ist in ihrer Stellungnahme schon zu dem generellen Schluss gekommen, dass sie einen Zusatznutzen sieht.

Ein häufiges Problem wurde eben schon angesprochen: Es geht um die klinisch sehr wichtige Fragestellung der Behandlung von Patienten nach akutem Koronarsyndrom, wo wir praktisch bisher die Therapie auf ein Jahr mit der doppelten Plättchenhemmung limitiert haben, einfach aufgrund der Dauer der PLATO-Studie. Es ist eigentlich naheliegend, dass Patienten, die ein sehr hohes ischämisches Risiko haben, von einer weiteren Plättchenhemmung profitieren. Das hat eigentlich die PEGASUS-Studie gezeigt. Wir sehen natürlich auch, dass diese Therapie mit mehr Blutungen assoziiert ist, wie jede antithrombotische Therapie, und deshalb sicherlich – so haben es auch die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie gemeinsam mit der DGK empfohlen – diese Therapie sehr geeignet ist für Patienten mit hohem ischämischem Risiko, also hohem Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse, bei denen das Blutungsrisiko begrenzt ist.

Die Abbruchrate von 30 Prozent ist sicherlich ein Thema, wobei wir auch bei anderen etablierten Therapien – Statintherapie, Antikoagulationstherapie – gelegentlich Abbruchraten in ähnlicher Höhe sehen. Das ist generell eigentlich ein Problem der Compliance der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte von der AkdÄ? – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank für die Gelegenheit. – Viele Punkte, die Sie in der schriftlichen Stellungnahme adressiert haben, hatten auch wir genannt. Ich will noch einmal zwei, drei Punkte hervorheben.

Einmal das Ausmaß der positiven Effekte. Es geht hier um eine Mortalitätsreduktion absolut um 1 Prozent in drei Jahren; das wären 300 Patientenjahre für die Verminderung von einem Todesfall, bei den Infarkten wären es ungefähr 400 Jahre für die Verhinderung eines erneuten Infarktes, und bei Schlaganfällen wären es ungefähr 600 Jahre. Das relativiert schon so ein bisschen das Ausmaß des Nutzens. Uns hat ein bisschen irritiert, dass im Grunde jedoch – das haben Sie auch schon angesprochen – die relativ vielen Schadwirkungen – darüber

werden wir wahrscheinlich noch sprechen – in ihrer Wertigkeit im Grunde gar nicht gegenge-rechnet oder die entsprechenden Ergebnisse nicht kodifiziert wurden. Das ist ein Punkt, der uns irritiert hat.

Wir haben davor aber noch ein wesentliches Problem mit der sogenannten Zulassungspopulation, die in unseren Augen an sich nicht ganz klar und transparent definiert worden ist. Nach der Zulassung müssten aus unserer Sicht eigentlich nur die Patienten ausgewertet werden, deren Infarkt weniger als zwei Jahre zurückliegt. Es gibt aber eine Population, die immerhin 20 Prozent der sogenannten Zulassungspopulation ausmacht – das IQWiG hat es auch so dargestellt –, die erst zwei bis drei Jahre nach dem Herzinfarkt eingeschlossen worden ist. Wir können uns das eigentlich nicht vorstellen. Es gibt zwar eine Möglichkeit; aber da würde ich erst einmal die Erklärung abwarten, wie diese Population zustande gekommen ist. Diese Intransparenz zu der Zulassungspopulation betrifft im Grunde ja erst einmal alle Endpunkte, unter anderem ja auch die Endpunkte zum Nutzen: Mortalität, Infarkte, Schlaganfälle.

Uns ist dann aufgefallen, dass gerade bei den wesentlichen Endpunkten „Mortalität“, „kardio-ovaskuläre Mortalität“ die Unterschiede in der PEGASUS-Studie, also in der globalen Studie, nicht signifikant waren. Auch für fast alle anderen Endpunkte zum Nutzen wie auch zum Schaden sind die Ergebnisse in dieser sogenannten Zulassungspopulation – es ist für uns auch ein bisschen fragwürdig, wie sie vom Hersteller gewählt worden ist – günstiger ausgefallen, sodass wir eine gewisse Unsicherheit haben, ob denn diese Daten vielleicht durch eine – ich sage es vorsichtig – günstige Extraktion zustande gekommen sind.

Das sind erst einmal die wesentlichen Punkte, die ich nennen möchte. Wir kommen ja vielleicht noch zu den Befunden, die wir uns nicht erklären können: BMI und weitere Abbrüche, Dyspnoe usw. Aber vielleicht erst einmal so weit. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe eine Rückfrage an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Soweit ich Ihre schriftliche Stellungnahme überblicke, haben Sie darin ausgeführt, dass auch Sie genau diesen Punkt sehr kritisch sehen und dass Sie aufgrund der fehlenden Signifikanz in der Gesamtstudie PEGASUS bei der kardiovaskulären Mortalität im Gesamtkollektiv die weiteren Aussagen als explorativ einstufen. Können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen, wie Sie jetzt tatsächlich die Ergebnisse in der Übertragbarkeit auf die Versorgung bewerten?

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Also in der Gesamtpopulation ist die Reduktion der isoliert betrachteten kardiovaskulären oder der Gesamtmortalität nicht signifikant, allerdings mit einem p-Wert von 0,06. Also wir sind sehr nahe an der Signifikanzgrenze. Was jetzt hier beantragt worden ist: Wir wissen, dass bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom in der ersten Zeit, also je näher man an dem Ereignis dran ist, die Ereignisrate höher ist. Insofern kann man sich sehr gut vorstellen, dass der Therapieeffekt praktisch dann, wenn man die Zeitdauer näher an das Ereignis heranrückt, günstiger ist. Das erscheint uns schon plausibel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie als pU zunächst noch etwas zu dem sagen, was AkdÄ und Kardiologen gesagt haben, oder sollen wir jetzt in die Fragerunde gehen? – Herr Müller-Löbnitz, bitte.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Ich wollte mich kurz zur Zulassungspopulation äußern. Diese Population wurde im Zulassungsverfahren so festgelegt, nachdem analysiert wurde, welche Subgruppen in besonderer Weise von der Therapie mit Ticagrelor 60 mg profitieren. Da kam heraus, dass Patienten, bei denen der Myokardinfarkt länger als zwei Jahre zurückliegt, deutlich schlechter von Ticagrelor profitieren als die Patienten, bei denen er erst kürzere Zeit zurückliegt. Und es wurde eine zweite Subgruppe definiert anhand der Unterbrechungsdauer der P2Y₁₂-Hemmer-Therapie. Da ist offensichtlich: In der ersten Phase der Therapie gab es Patienten, bei denen das länger als ein Jahr gemacht wurde, sodass bei denen, auch wenn der Myokardinfarkt länger als zwei Jahre zurücklag, diese Therapie trotzdem weniger als ein Jahr unterbrochen wurde. Diese Population haben wir dann extrahiert und hier dargestellt. Das ist also sicherlich valide, dass das so gemacht wurde. Deswegen halte ich die Zulassungspopulation für absolut in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir haben uns das natürlich gedacht, dass es letzten Endes genau so gemacht worden ist, dass die Patienten, zu denen es unter Punkt 3, wo die Zulassung für diese Kombination näher definiert ist, heißt: „... innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor ...“, dann tatsächlich für ein bis zwei Jahre mit solchen Mitteln behandelt worden sind. Das ist allerdings etwas, was in allen Fachinformationen, allen Zulassungen für die ADP-Rezeptorinhibitoren nicht so vorgesehen ist. Es steht sowohl bei Ticagrelor, wenn sie damit vorbehandelt waren, bei Clopidogrel – das ist noch ein besonderer Fall, darüber könnte man noch weiter diskutieren –, aber auch bei Prasugrel: maximal einjährige Therapie nach einem Akut-, also dem Indexereignis. 20 Prozent der Patienten waren insofern Patienten, die im Grunde nicht gemäß Fachinformation und auch nicht gemäß Leitlinienempfehlungen vorbehandelt waren wegen ihres Indexinfarktes, also länger behandelt worden sind mit dieser dualen Plättchenhemmung. Das sind natürlich Patienten, die sich auch unterscheiden, die das offenbar besser vertragen, aus anderen Gründen länger bekommen haben; aber es entspricht nicht der Population, die in der Fachinformation, der offiziellen Zulassung für Ticagrelor, adressiert worden ist. Deshalb irritiert uns das so, dass diese mit ausgewertet worden ist. Wir wissen nicht, was die Folge gewesen wäre, wenn man diese Patienten nicht berücksichtigt hätte. Es ist eine unklare Datenlage für uns, die wir dringend für klärungsbedürftig halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Wenn man jetzt die Patientengruppe auf die Patienten beschränkt, bei denen der Myokardinfarkt weniger als zwei Jahre zurückliegt, dann kommt ungefähr dasselbe heraus. Also die Gesamtmortalität und auch die CV-Mortalität würde auch in dieser Population signifikant bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? Wer möchte? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Eine kurze Frage – diese wurde hier auch bereits angesprochen –: Was war die Rationale, dass Sie Daten zur Lebensqualität nicht erhoben haben oder nicht dargelegt haben?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Wir haben in der Studie den EQ-5D untersucht, vor allen Dingen als Ansatzpunkt für gesundheitsökonomische Analysen. Weitere Lebensquali-

tätsanalysen waren in der Studienplanung nicht vorgesehen. Es wäre auch schwer gewesen, da jetzt genau etwas zu erfassen. Das Problem war auch: Es ist eine Riesenstudie; man muss natürlich irgendwo auch die Zahl der Parameter, die man erhebt, begrenzen. Dazu erschien in der Planung der EQ-5D als der beste Kompromiss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Lebensqualität Herr Vervölgyi, dann Herr Eyding und Frau Müller. – Bitte, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auch das unterstützen, was Frau Teupen gesagt hat. Auch in der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie steht die Lebensqualität als explizites Therapieziel bei diesen Patienten drin. Von daher ist es eigentlich umso weniger verständlich, auch wenn es schwierig ist; das ist richtig. Natürlich ist es in einer Studie, die mit 16.000 Patienten über drei Jahre geht, eine Herausforderung, die Lebensqualität zu erheben, aber es ist nicht unmöglich. Es gibt genug Beispiele dafür, wo das gemacht worden ist. Vor dem Hintergrund muss man sich schon fragen, warum das hier nicht gemacht worden ist. Die Schwächen des EQ-5D kennen wir, glaube ich, alle. Inwiefern der für die Aussagen zur Lebensqualität geeignet ist, sei einmal dahingestellt.

Ich habe darüber hinaus noch eine Frage, und zwar: Wir haben in den Dossierbewertungen kritisiert, dass teilweise keine Angaben zu spezifischen unerwünschten Ereignissen für die relevante Teilpopulation vorliegen. Das Einzige, worauf wir zurückgreifen konnten, waren Daten zum Abbruch wegen UEs. Es fehlten also Daten zu den Einzelereignissen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und auch für die unerwünschten Ereignisse insgesamt. Die haben Sie mit den Stellungnahmen auch nicht nachgereicht. Wie kommt das? Denn das sind doch schon relevante und wichtige Daten, um zu verstehen, was in den Gesamtraten passiert und welche Ereignisse da zugrunde liegen.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Ich möchte noch eine Bemerkung zur Lebensqualität machen. Es war natürlich jetzt nicht das primäre Ziel der PEGASUS-Studie, die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen. Im Fokus standen hier Hochrisikopatienten, und es war ja von vornherein klar, dass man hier vor allem auf das Risiko der zusätzlichen Blutungen schauen muss. Das sind ja Indexereignisse oder Einzelereignisse, die man sich dann in der Studie natürlich auch sehr genau angeguckt und die man analysiert hat. Insofern stand hier jetzt wahrscheinlich die kontinuierliche Messung der Lebensqualität nicht im Vordergrund, weil man beispielsweise das Thema Blutungen viel wichtiger gewichtet hat.

Zu dem Punkt mit den unerwünschten Ereignissen: Wollen Sie etwas dazu sagen, Herr Müller-Löbnitz?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Wir haben das jetzt nicht eingereicht, weil sich das in der Tendenz nicht von der Gesamtpopulation unterscheidet. Die Auswahl der Zulassungspopulation geschah ja so, dass da unter Wirksamkeitsaspekten selektiert wurde, aber nicht unter Sicherheitsaspekten, sodass bei den Sicherheitsendpunkten die Ergebnisse weitestgehend vergleichbar sind mit der Gesamtpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es wäre für die Auswertungen einfacher, wenn man es differenziert hätte. – Nachfrage, Herr Vervölgyi. Dann habe ich Herrn Eyding, Frau Müller, Herrn Wille.

Herr Dr. Vervölgyi: Zu den unerwünschten Ereignissen: Klar, das kann man jetzt natürlich glauben, aber es wäre schöner, wenn man das sehen könnte, wenn man das tatsächlich schwarz auf weiß hätte.

Zur Lebensqualität noch eine Nachfrage, weil Sie gesagt haben, diese stünde jetzt nicht primär im Fokus der Studie: Haben Sie denn vor, noch eine Studie zu machen, die die Lebensqualität erhebt? Oder ist das nicht geplant, dass dazu noch eine Studie gemacht wird? Denn wenn man jetzt sagt: „Okay, wir haben jetzt Ergebnisse aus der PEGASUS-Studie“, dann werden wir natürlich an Informationen zur Lebensqualität auch nicht mehr herankommen.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Noch eine Anmerkung zu den unerwünschten Ereignissen. Wir hatten das im IQWiG-Bericht nicht als einen so kritischen Punkt wahrgenommen. Aber wenn Sie es möchten, können wir Ihnen das natürlich gerne auch noch nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das wäre wichtig. – Lebensqualitätsstudie, kommt noch etwas oder nichts mehr?

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Meines Wissens im Moment nicht. Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wir nehmen nach Kopfschütteln von Frau Rohweddter und Bestätigung von Herrn Lützelberger zur Kenntnis: nichts mehr geplant. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Auch ich habe noch eine Nachfrage zu den UEs bzw. SUEs, einfach zur Sicherheit der Datenerfassung. Wie ist das mit den primären Endpunktereignissen „kardiovaskulärer Tod“ und insbesondere „Herzinfarkt“ und „Schlaganfall“. Sind die auch als SUE erfasst worden – das sind ja eigentlich klassische SUEs –, oder sind die ausgenommen worden? Ich meine, die werden ja wahrscheinlich beim ersten Auftreten in der Studie erst einmal als UEs dokumentiert werden. Mir fehlen jetzt die Informationen, ob diese Patienten sozusagen auch doppelt ausgewertet worden sind, nämlich einmal in den SUEs und einmal in den Komponenten des kombinierten Endpunktes. Also: Sind die primären Endpunktereignisse aus den SUEs herausgenommen oder sind sie da drin?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Also Tod wurde als SUE erfasst. Das kann man auch sehen, da sind ja auch AE mit Outcome „death“ angegeben, zumindest im CSR. Das ist also als SUE erfasst worden. Wenn Sie so wollen, ist eine gewisse Doppelzählung erfolgt. Myokardinfarkt ist auch als SUE erfasst worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Das heißt, die SUE-Daten sind eigentlich ein bisschen irreführend, abgesehen davon, dass sie offensichtlich nur für die – ich habe es gar nicht bemerkt – Gesamtpopulation nachgereicht worden sind. Dann sind sie ja insofern auch irreführend, als dass sich da der Vorteil der Morbidität für den primären Endpunkt auch in den SUEs abbildet. Das heißt, wir bräuchten auf jeden Fall auch noch eine Auswertung der SUEs ohne die Blutung und ohne die primären Endpunktereignisse; ansonsten können wir die SUEs als separaten Endpunkt gar nicht bewerten, weil das einfach verzerrt ist durch die Nutzenendpunkte.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Gut, das können wir Ihnen nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt eigentlich auf den Punkt Karzinogene eingehen, will zuvor aber noch eine kleine Bemerkung zu der möglichen Doppelerfassung, die eben diskutiert wurde, machen: Das liegt natürlich in der Natur von SUEs, dass bestimmte Ereignisse erfasst werden, die eben auch bei anderen Endpunkten auftreten, mal mehr, mal weniger. Das wollte ich noch einmal anmerken. Man kann es herausnehmen oder nicht, aber an sich ist das etwas, was man eigentlich immer hat.

Noch einmal zu Tod als SUE. Ich nehme an, Sie haben das bloß als Outcome erfasst und Tod nur, wenn keine andere Todesursache bekannt war. Korrigieren Sie mich, wenn es nicht richtig ist. Ich nehme das aber an, weil das eigentlich das übliche Prozedere ist. Tod ist eigentlich kein SUE an sich, sondern ist ein Outcome eines SUEs und wird nur dann so dokumentiert, wenn unbekannt ist, woran der Patient verstorben ist. – Sie nicken, okay

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen also zu Protokoll, dass Frau Rohwedder genickt hat und Herr Lützelberger auch. Herr Eyding hat die Hand gehoben, aber zunächst noch Sie, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte die AkdÄ noch etwas zu Karzinogenen fragen, weil ich das wichtig finde. Ich weiß nicht, ob Herr Eyding zu dem Vorherigen noch etwas sagen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, Herr Wille hatte sich ohnehin gemeldet. Dann fragen Sie doch weiter.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage an die AkdÄ, aber auch an den Unternehmer bezüglich des in der Stellungnahme der AkdÄ erwähnten möglichen karzinogenen Risikos. Wir haben uns das noch einmal angesehen. Auch die FDA führt das ja unter nichtklinischer Toxizität. Sie weist darauf hin, dass für männliche und weibliche Ratten und Mäuse, um die es in dem Fall geht, auch 19- und 15-fach höhere Dosen nicht karzinogen sind – die vergleicht das anhand der Area under the Curve –, und benennt lediglich bei weiblichen Ratten bei einer Dosis, die 29-mal so hoch ist wie die 90 mg-Dosis, uterine Karzinome, uterine Adenokarzinome und hepatozelluläre Karzinome, nicht jedoch bei der 60 mg-Dosierung, der immerhin noch 8-fach höheren Dosis.

Jetzt ist meine Frage – das waren in dem Fall ja weibliche Ratten –, inwiefern Sie da ein Risiko sehen. Klar, muss man das im Auge behalten. Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass sich ein numerischer Nachteil in dieser Studie zeigt – das ist ja wichtig, dass man da hinguckt –, und zwar für die 60 mg-Dosierung, die uns ja hier interessiert: 335 Ereignisse und unter Placebo 328. Das ist natürlich kein riesiger Unterschied. Wenn Sie dazu vielleicht noch einmal etwas sagen könnten, inwiefern Sie da ein Risiko sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Erst einmal geht es hier um Menschen.

Frau Dr. Müller: Das ist klar. In der Studie geht es selbstverständlich um Menschen; das ist richtig.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir haben diese Daten natürlich auch nur aus der Gesamt-PEGASUS-Studie, auch aus dem, was die FDA diskutiert hat; sie sind auch im EPAR erwähnt. Es sind immerhin für diese 90 mg mehr als 10 Prozent mehr. Wir haben für diese sogenannte Zulassungspopulation überhaupt keine Daten; die sind nicht ausgewertet worden. Was tatsächlich signifikant war, das waren die Todesfälle durch Tumorerkrankungen unter diesen – zugegebenermaßen – 90 mg. Uns reicht es eigentlich aus, da es halt doch ein Warnsignal ist, hier zu fordern, dass man dazu einfach mehr Daten braucht. Die Zulassung ist so formuliert, dass prinzipiell eine lebenslange Therapie – also mehr als diese drei untersuchten Jahre – möglich ist. Das ist so formuliert, das ist machbar laut Zulassung. Wir wissen nicht, was da nach drei Jahren passiert. Von daher ist es für uns ein Signal, dass man dazu unbedingt weiter hätte Daten liefern müssen. Was für uns und auch für die FDA wichtig ist – das wird auch in der Literatur ausgiebig diskutiert –, ist, dass man da einfach mehr Klarheit, mehr Sicherheit bräuchte.

Ich hätte noch etwas zu UEs, also Blutungen, und unserer – – Vielleicht hinterher, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller wollte gerade noch eine Nachfrage stellen, und dann machen Sie die Blutungen; dazu hatten Sie sich ja eben schon gemeldet.

Frau Dr. Müller: Sie sehen also ein mögliches Signal lediglich bei der 90 mg-Dosierung in der Studie, wenn man überhaupt davon spricht – habe ich Sie da richtig verstanden? –, und nicht bei der 60 mg-Dosierung, die wir im Moment angucken? Das spielt natürlich insgesamt für das Arzneimittel eine Rolle, aber vielleicht nicht unbedingt für diese Dosierung. Oder habe ich Sie da falsch verstanden?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde das auch für diese 60 mg nicht pauschal ausschließen wollen. 60 mg, 90 mg – das ist im Grunde kein großer Unterschied. Bei solchen Signalen für die 90 mg und angesichts der Tatsache, dass wir nur Daten über drei Jahre haben, finde ich, dass das für die 60 mg, die potenziell lebenslang gegeben werden können, durchaus ein Signal ist, dass man da weiter nachgucken muss. Das einmal dazu.

Wenn ich vielleicht noch etwas zu dieser von uns etwas kritisch gesehenen Zulassungspopulation sagen darf. Offenbar haben diese 20 Prozent Patienten, die da für das Indexereignis ein bis zwei Jahre mit ausgewertet worden sind, diese duale Plättchenhemmung bekommen. Das hat natürlich wesentlichen Einfluss darauf, was man dann an Blutungsereignissen misst; denn das waren ja offenbar Patienten, die da kein Problem hatten. Es ist sicherlich so, dass in der sogenannten Zulassungspopulation die Daten zu schweren Blutungen – es waren immerhin 1,6 Prozent mehr tödliche und lebensbedrohliche Blutungen, 1,1 Prozent mehr Abbrüche, und, wo Blutungen auch dabei waren wegen unerwünschter Ereignisse, 7,6 Prozent mehr – zugunsten von Ticagrelor verzerrt sind. Von daher: Sie sagten ganz knapp, die Mortalität würde gleich aussehen, wenn man diese 20 Prozent nicht mit auswertet, aber es hat natürlich auch Auswirkung auf alle und insbesondere auch auf diese blutungsbedingten unerwünschten Ereignisse. Das, finde ich, kann man nicht so einfach als „wird schon gut sein“ abtun. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage zu den UEs bzw. den primären Endpunktereignissen. Habe ich es richtig verstanden – das ist jetzt die erste Frage –, dass Sie auch nach

Therapieabbrüchen die primären Endpunkteereignisse SUEs und Todesfälle weiterhin erfasst haben bis zum Studienende? Das ist richtig, nicht wahr? – Ja, ich sehe Nicken, ich höre Zustimmung.

Dann noch eine Frage, die sich da anschließt: Sie haben ja für die UEs auch eine Sensitivitätsanalyse gemacht, indem Sie Inzidenzdichten ausgewertet haben. Ich fände es auch interessant, das für die primären Endpunkteereignisse zu sehen, wo man alle Ereignisse berücksichtigte. Sie haben ja jetzt die Möglichkeit, auch zweite Ereignisse bei Patienten auszuwerten, weil Sie die ja erfasst haben, was erst einmal sehr lobenswert ist; das ist ja wirklich nicht bei vielen Studien der Fall. Das ist erst einmal eine sehr positive Eigenschaft. Aber es wäre aus meiner Sicht noch sehr interessant, zu fragen, wie denn eigentlich die Kaplan-Meier-Auswertung oder auch meinetwegen die Inzidenzdichte des primären Endpunktes aussieht bzw. die Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum zweiten Ereignis. Da werden Sie sicherlich auch Patienten haben, die das hatten, auch Patienten, die zwischendurch die akute Therapie bekommen haben, die Sie ja verblendet durchgeführt haben. Das wäre aus meiner Sicht auch noch einmal eine interessante Auswertung, um zu sehen, ob sich das wirklich nur auf die Zeit bis zum ersten Ereignis bezieht oder ob man insgesamt den Vorteil auch für Folgeereignisse sieht, sich der Vorteil der Therapie sozusagen auch für Zweitereignisse fortsetzt. Könnten Sie das noch machen?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Wir hätten das sofort mit eingereicht, wenn wir gewusst hätten, dass das jetzt hier relevant ist. Aber selbstverständlich können wir das machen, das ist kein Problem. Das würden wir aber dann nicht mit Hazard Ratios machen, sondern mit einfachen relativen Risiken, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Inzidenzdichten wären auch okay. Bei den UEs haben Sie immer die absoluten Differenzen der Inzidenzdichten geliefert. Ich fände es informativer, wenn Sie da auch die relativen Effekte berichten würden, weil das das Maß ist, was wir hier schwerpunktmäßig heranziehen. Ich meine, die absoluten Maße zu haben, ist genauso interessant. Herr Wille hat ja auch deutlich gemacht, wie groß die absoluten Effekte eigentlich sind, und da ist es sehr wichtig, das zu haben. Ich würde dann auch beides eigentlich sehen wollen, die Inzidenzdichtenratio und die Inzidenzdichtendifferenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wenn ich das für das Protokoll festhalten kann, Herr Müller-Löbnitz, Sie haben das entsprechende Datenmaterial und können das eben noch kurzfristig zur Verfügung stellen?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Nein, das haben wir nicht, das müssten wir rechnen. Das wird ein paar Tage dauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dass Sie das rechnen müssen, ist klar. Aber wir müssen ja irgendwann bewerten, wir haben ein klares Zeitkorsett. Könnten Sie innerhalb, ich sage einmal, einer Woche die entsprechenden Daten liefern?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Ja, das geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Auf eine Stellungnahme zu den Karzinomen warte ich eigentlich. Wir haben die ganze Zeit darüber gesprochen. – Bitte schön, Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ich kann kurz noch einmal die wichtigsten Punkte hinsichtlich des Malignomrisikos wiederholen, die wir auch mit den Zulassungsbehörden besprochen haben. Da gab es natürlich die Daten aus der Präklinik, die jetzt hier auch schon erwähnt worden sind, wo man generell auf den Menschen übertragbar nicht gesehen hat, dass es dort zu einer Tumorindizierung kommt durch die Therapie, oder auch, dass sich vorbestehende Tumore weiterentwickeln. Das wurde beides ausgeschlossen durch die präklinischen Daten, die wir jetzt ja vorlegen.

Die Daten, die an Nagetieren gezeigt worden sind, sind nicht auf Menschen übertragbar. Einmal war die Dosierung natürlich um einiges höher, andererseits handelt es sich dort um hormonbedingte Tumore, die halt auch vom Modell her – auch von den Behörden bestätigt – nicht auf den Menschen übertragbar sind. Dort heißt es: Auch wenn es bei weiblichen Ratten hier zu Tumoren kommt, ist dies nicht auf den Menschen übertragbar, weil dies ein nagetier-typisches Problem ist.

Des Weiteren hat man natürlich an den klinischen Daten gesehen, auch in der großen PLATO-Studie mit fast 10.000 Patienten auf 90 mg-Ticagrelor, dass dort kein Signal zu sehen war für Karzinome, weder Karzinome allgemein, noch Todesfälle.

Des Weiteren ist Brilique[®] schon seit mehreren Jahren auf dem Markt verfügbar, weltweit. Auch hier hat man keinerlei Signale gesehen, dass es zu einer Häufung von Tumoren kommt. In PEGASUS speziell hat man eine numerische Imbalance gesehen, hat sich die auch im Weiteren angeschaut und dabei gesehen, dass es sehr wahrscheinlich zu einem Detection Bias gekommen ist, was auch von den Behörden so bestätigt wurde. Man hat sich angeschaut, wie viele Patienten eine Blutung hatten – denn der Fokus des Arztes war, nach Blutungen zu sehen –, und sieht dort, dass bei den Patienten, die eine Blutung hatten, ein höheres Risiko war, einen vorbestehenden Tumor zu entdecken, als bei den Patienten, die keine Blutungen hatten. Das heißt, das ist bestätigt, dass man durch den Fokus auf die Blutung eher die Diagnose des eigentlichen Malignoms gesehen hat.

Hinsichtlich des Zeitverlaufs ist es auch wichtig, zu sehen, dass wir uns angeschaut haben, zu welchen Zeiten diese Diagnosen gestellt worden sind. Die Studie ging über drei Jahre; das heißt, man hat sich das innerhalb des ersten Jahres, des zweiten Jahres, des dritten Jahres angeschaut und hat gesehen, dass die numerische Imbalance nur im ersten Jahr vorlag. Nur dort gibt es eine leicht numerische Erhöhung, vor allem im 90 mg-Arm für Ticagrelor hinsichtlich sämtlicher Tumore. Nachher, im zweiten und dritten Jahr, ist dies aufgehoben mit zum Teil höheren Raten im Placeboarm.

Von daher ist auszuschließen, dass es wirklich zu einer Induktion durch das Medikament kommt, da diese Zeit viel zu kurz wäre, um einen Tumor auszulösen durch das Medikament, und zweitens sieht man gerade hinsichtlich der langfristigen Therapie dort eher auch ein geringes Risiko, da diese Imbalance wirklich nur sehr früh aufgetreten ist.

Generell sind die Tumore auch von der Lokalisierung komplett verstreut im Körper. Man sieht dort kein klares Schema. Typisch wäre jedoch für einen medikamenteninduzierten Tumor, dass nur ein gewisses Organ angegriffen wird. Auch von der Dosierung her sieht man dort sehr unterschiedliche Lokalisationen. Das heißt, die 90 mg und 60 mg haben auch sehr un-

terschiedliche Zeichen, wo Tumore aufgetreten sind, was ebenfalls dagegenspricht, dass hier ein medikamenteninduzierter Tumor vorliegen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und Herr Eyding.

Frau Dr. Müller: Eine kurze Nachfrage an Frau Rohwedder. Sie sehen da praktisch einen Detektionsbias, der dadurch entstanden ist, dass wegen der Blutungen – speziell nehme ich an, es betrifft diese uterinen Karzinome und Adenokarzinome – einfach geguckt wurde, eine Abrasio gemacht wurde. Das ist jetzt sozusagen Ihr Erklärungsmuster.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Generell vor allem gastrointestinal, wo ja hier ganz klar auch die häufigsten Blutungen aufgetreten sind, und natürlich auch uterin. Das sind natürlich die, wo es am ehesten dazu gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich gehe jetzt wieder weg von den Tumoren. Ist das okay, oder gibt es noch Nachfragen dazu? – Nein.

Ich habe noch eine Frage zu der Akuttherapie, die in der Studie eingeführt worden ist in dem Falle, wenn Patienten dual Antiplättchenhemmer-bedürftig geworden sind. Sie haben ja in der PLATO-Studie gezeigt, dass Ticagrelor Clopidogrel überlegen ist. Ich habe mich gewundert, dass Sie unterschiedliche Therapien in den beiden Therapiearmen für diese Akutsituation vorgesehen haben. Wieso haben Sie nicht in beiden Armen Ticagrelor 90 mg gegeben? So kann es ja durchaus sein, dass Sie bestimmte Ereignisse durch das nicht so gut wirksame Clopidogrel in dem Kontrollarm erzeugt haben, die eine Verzerrung zugunsten von Ticagrelor bewirkten. Aus meiner Sicht hätte nichts dagegengesprochen, auch im Kontrollarm Ticagrelor 90 mg für diese Situation einzusetzen.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Generell ist es sicherlich richtig. Es war aber so vorgesehen laut dem Studiendesign, dass gerade im Vergleichsarm die Therapie mit Ticagrelor einfach verboten war. Das heißt, der Arzt von sich aus durfte es halt nicht anfangen. Daher, um dem Therapieschema hier zu folgen, wurde Clopidogrel benutzt. Generell ist aber dieser Effekt sicherlich jetzt, wo wir die Resultate haben, als vernachlässigbar anzusehen, da es relativ selten dazu gekommen ist – gerade einmal 4 Prozent der Patienten hatten dieses Akutereignis, wo dann die Therapie umgestellt wurde –, sodass dort der Einfluss auf den eigentlichen Effekt sicherlich vernachlässigbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Zum einen ist es ja so, dass es sowieso eine verblendete Therapie im Rahmen der Studie war. Das hätten Sie ja machen können, ohne dass Sie das Studienprotokoll an der Stelle hätten ändern müssen, das war ja sowieso im Protokoll vorgesehen. Es hätte jetzt nichts dagegengesprochen, das zu tun. Wir reden ja hier über relativ kleine Effekte. Und genauso wie bei der 20-Prozent-Population mit den länger zurückliegenden Indexinfarkten, die Herr Wille angesprochen hat, kann man natürlich schon an den Stellschrauben drehen. Ich habe es auch im EPAR gelesen, dass Sie gesagt haben, Sie haben das rausgelassen und es hat keinen Effekt gehabt. Aber dazu sehen wir auch keine Zahlen. Und da wir über kleine Effekte reden, fände ich das schon sinnvoll, auch da noch einmal eine Sensitivi-

tätsanalyse zu sehen – es tut mir leid, wenn ich das so sagen muss –, wie das dann wirklich aussieht ohne diese Patienten; denn da kann durchaus etwas drin sein, was halt – leider bewegen wir uns an der Schwelle mit kleinen Effekten – den Unterschied ausmachen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich bin jetzt sozusagen Nachzügler, weil ich noch ganz kurz etwas zum Thema Tumore sagen möchte. Geht das trotzdem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie mal.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Das Thema ist so ein bisschen abgewiegelt worden, indem gesagt wurde, es gebe in der PLATO-Studie überhaupt keinen Hinweis. Ich glaube, das ist einfach nicht richtig. Es gab auch nach der PLATO-Studie Auswertungen. Kritische Mitarbeiter der FDA haben mehrfach publiziert, dass auch dort schon Signale bekannt geworden sind hinsichtlich erhöhter Raten an Tumoren. Es ist natürlich so, dass die Detection Bias eine Rolle spielen; das ist völlig klar. Aber wenn Sie andererseits sagen, die Tumore, die dann beobachtet worden sind, sind sowieso verstreut und nicht nur gastrointestinal, würde das im Grunde so ein bisschen dagegensprechen.

Uns ist wichtig, festzustellen, dass dieser Punkt noch geklärt werden muss und nicht einfach so unter den Tisch gekehrt werden sollte. Man muss sogar, wenn man ganz fair ist, sagen: Es wird auch diskutiert, ob möglicherweise unter anderen Hemmstoffen des ADP-Rezeptors – für Clopidogrel und Prasugrel – erhöhte Tumorraten beobachtet werden. Für uns ist dies ein Punkt, der insbesondere deswegen, weil Ticagrelor eine Langzeittherapie sein kann, einfach berücksichtigt werden müsste. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Ich schaue mal in die Runde: Weitere Fragen? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ein weiterer Punkt ist die Effektmodifikation durch den BMI; das ist ja schon im Eingangsstatement aufgegriffen worden. Klar, es sind viele Subgruppenanalysen gemacht worden, aber hier sind beide Gruppen nicht klein, und es gibt durchaus eine Menge von Ereignissen. Meine Frage ist: Könnte es dafür nicht doch eine Rationale geben? Ich finde es erst einmal nicht plausibel, dass es für die primären Endpunkte und die Mortalität total gegenläufig ist. Nichtsdestotrotz ist die Effektmodifikationsstärke doch relativ groß. Auch die Gruppen sind nicht so klein, dass man sagen könnte: Wir haben hier 1 vs. 12 Ereignisse, trotzdem ist das Zufall. – Es gibt durchaus größere Ereignisraten in beiden Subgruppen. Ich finde, es steht nach wie vor die Frage im Raum, was dahinterstecken könnte. Offensichtlich ist bis jetzt niemand dahintergekommen. Diese Frage muss einfach noch einmal gestellt werden, weil das so deutlich ist und es sich eben nicht um kleine Einheiten handelt, die diesen Effekt zufälligerweise produziert haben könnten. Natürlich kann das trotzdem so sein, aber es ist schon auffällig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer wagt den Erklärungsversuch? – Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Zunächst möchte ich sagen, dass die Effekte bei der Gesamtmortalität, obwohl es eine Interaktion gab, doch gleichgerichtet waren in beiden Gruppen – –

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Darf ich ganz kurz?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Ja.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es waren 4,9 vs. 4,9 beim BMI unter 30. Also es ist nicht gleichgerichtet.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Da sollte man auf die Hazard Ratio schauen; denn die 4,9 sind ja Kaplan-Meier-Prozente nach 36 Monaten und geben den Effekt nicht so genau wieder wie die Hazard Ratio.

Herr Dr. Eyding: Aber der Effekt war doch in der einen Gruppe – ich weiß nicht, in welcher – wirklich neutral. Der Effekt ist jetzt nicht gegenläufig – das ist richtig –, aber in der einen Gruppe war er vorhanden und in der anderen Gruppe klar nicht vorhanden. Wenn das real wäre, würde sich der Nutzen bzw. der Zusatznutzen von Ticagrelor in der einen Subgruppe natürlich erheblich anders darstellen als in der anderen Subgruppe, denn das ist ein tragender Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dazu ergänzend.

Frau Dr. Müller: Ich wollte ergänzend fragen, wie die Vertreter der AkdÄ die Effektmodifikation durch den BMI, die Herr Eyding gerade angesprochen hat, sehen, weil sie sich dazu in Ihrer Stellungnahme geäußert haben. Man sieht ja, dass beim Gesamtüberleben diejenigen mit einem höheren BMI profitieren und die anderen nicht – das ist aber nicht gegenläufig –, und dass bei Myokardinfarkt und Schlaganfall diejenigen profitieren mit einem BMI unter 30. Das wäre eigentlich, wenn man sich das überlegt, nur erklärbar, wenn Myokardinfarkt und Schlaganfall bei dieser Patientengruppe für das Gesamtüberleben keine besonders große Rolle spielen. Da es aber um Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko geht, ist das irgendwie nicht plausibel. Vielleicht hat die Fachgesellschaft da eine Idee. Ansonsten würde das alles über den Haufen werfen, was wir bisher von der Pathophysiologie dieser Erkrankung wissen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich kann das im Grunde nur so bestätigen. Auch wir stehen vor einem Rätsel und wissen nicht, wie wir das interpretieren sollen. Sie haben es gerade deutlich dargestellt: Das diskrepante Verhalten hinsichtlich der Endpunkte ist eigentlich überhaupt nicht plausibel. Mehr kann ich auch nicht sagen. Ich habe keine Erklärung dafür, weder medizinisch noch pharmakologisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Müller-Löbnitz oder Herr Landmesser, wer kann das erklären? Wir alle können es nicht.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (AstraZeneca): Eine richtige Erklärung dafür haben wir auch nicht. Aber es handelt sich um eine große Studie, es wurde über drei Jahre beobachtet. Die Patienten profitierten bei der Gesamtmortalität wie auch bei der Morbidität und beim primären

Endpunkt. Also eigentlich haben alle profitiert. Das ist ja auch im Zulassungsverfahren so anerkannt worden und so akzeptiert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, aber es ist schon komisch, dass die Patienten mit einem höheren BMI länger leben, obwohl sie die signifikanten Senkungen bei Schlaganfall und Myokardinfarkt, wie sie diejenigen mit einem niedrigeren BMI hatten, nicht gehabt haben. Das passt irgendwie nicht zusammen. – Herr Professor Landmesser.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Ich wäre tendenziell vorsichtig, bei dieser Subgruppenanalyse nach Kausalität zu fragen. Wir haben schon bei vielen Studien gesehen, dass uns die Subgruppenanalysen in die Irre geleitet haben. Ich erinnere zum Beispiel an die Patienten mit Herzinsuffizienz, die ACE-Hemmer und AT-Blocker zusammen bekommen hatten. Da gab es die Subgruppe mit erhöhter Mortalität, wo man das hinterher in einer prospektiven Studie eigentlich überhaupt nicht mehr gesehen hat. Ich wäre vorsichtig, in diese Subgruppenanalyse zu viel hineinzuzinterpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich finde so etwas auch problematisch, und es gibt auch multiple Testprobleme. Aber hier gibt es einen Beleg für einen Subgruppeneffekt, der hinsichtlich Infarkte und Gesamtmortalität wirklich gegenläufig ist, mit einem p-Wert von 0,008 bzw. 0,009. Ich glaube, das ist ganz schwierig, das noch als Zufall zu sehen. Herr Eyding hat es schon gesagt, es waren Gruppen, die vergleichbar groß waren. Insofern halte ich es für sehr unwahrscheinlich, dass das allein auf einen Zufallseffekt – das kann immer sein – zurückzuführen ist.

Ich finde es in dem Zusammenhang ganz interessant, dass die Gesamtmortalität in der PEGASUS-Studie, im PEGASUS-Kollektiv gerade nicht reduziert worden ist. Da ist für mich auch wieder die Frage: Hängt das zusammen mit der etwas unklaren Exzerption der Zulassungspopulation? Das habe ich heute aber schon häufiger erwähnt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Es bleibt ein Rätsel.

Weitere Fragen? – Sehe ich keine mehr. Ergänzungsbedarfe? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzte Stunde zusammenfassend zu würdigen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Lützelberger.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Vielen Dank für die sehr angeregte Diskussion. Ich fasse kurz zusammen, über welche Themen wir heute gesprochen haben.

Wir haben über das Thema Zulassungspopulation diskutiert. Hier möchte ich feststellen: Wir haben die Daten exakt nach Fachinformation, so wie die Zulassungspopulation definiert ist, aus der PEGASUS-Studienpopulation extrahiert. Das ist auch im IQWiG-Bericht nicht kritisiert worden.

Wir hatten das Thema Lebensqualität. Dafür interessierten sich einige Ihrer Kollegen. Hier haben wir keine entsprechenden Daten und können somit auch keine, wie Sie sich das vorgestellt haben, anbieten. Aber das ist, wie gesagt, auch nicht der primäre Fokus gewesen. Wir reden hier über schwerkranke Patienten, bei denen sich die Frage stellt, ob es gerechtfertigt ist, die bekanntermaßen zusätzlichen Risiken dieser neuen Therapie – sie sind überschaubar – auf sich zu nehmen, um Schlimmeres zu verhindern, oder nicht. Da guckt man

natürlich primär auf die schweren Risiken, insbesondere auf die schweren Blutungen. Das ist auch primär analysiert und auch entsprechend minutiös dargelegt worden.

Wir haben das Thema Tumorrisiko ausführlich diskutiert. Wie gesagt, hier sehen wir keine konkreten Signale. Wir sehen uns auch durch das bestätigt, was die Zulassungsbehörden, insbesondere die europäische Zulassungsbehörde, dazu festgestellt haben.

Es kam der Wunsch auf, dass wir zusätzliche Daten zu einigen Punkten nachreichen. Das hatten wir aus dem vorliegenden IQWiG-Bericht so nicht herauslesen können. Insofern bitte ich um Verständnis, dass wir diese Daten heute nicht vorliegen haben. Diese werden wir aber gerne nachreichen. Ich nenne hier als Stichworte die zusätzlichen Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen, um die Herr Eyding gebeten hatte, und auch die Sensitivitätsanalyse mit Adressierung der Patienten, die eine Akuttherapie bekommen haben.

Ansonsten hatten wir das Thema BMI. Dazu gab es unterschiedliche Standpunkte. Auch hier möchte ich noch einmal auf den IQWiG-Bericht verweisen, in dem das IQWiG genauso wie wir festgestellt hat, dass man aus diesen Daten nicht zu viel interpretieren kann. Auch Professor Landmesser hat das so kommuniziert. Insofern sehen wir diesen Punkt hier ausreichend adressiert.

Zusammenfassend geht es nun darum, wie man mit dieser Nutzenbewertung umgeht, mit welcher Patientenpopulation wir es hier zu tun haben. Wir haben eine Reduktion der Gesamtmortalität. Ich glaube, die Frage ist jetzt: Ist die Reduktion der Gesamtmortalität eine moderate oder eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens? Unsere Position kennen Sie. Deshalb haben wir für einen beträchtlichen Zusatznutzen plädiert. Aber natürlich liegt die Entscheidung bei Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Lützelberger, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Diskussion in der letzten guten Stunde. Wir werden das alles zu gewichten und zu werten haben.

Meine Bitte ist, die Daten, die Herr Eyding gewünscht hat, as soon as possible vorzulegen, sodass möglicherweise schon in der nächsten Woche beim Treffen der Arbeitsgruppe darüber gesprochen werden kann. Ansonsten könnte es sein, dass es zu knapp wird.

Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 12.06 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-04-01-D-220 Ticagrelor

Stand: November 2014

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 15. Dezember 2011 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (Gesamtanwendungsgebiet akutes Koronarsyndrom).
- Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL Anlage III Nr. 21): Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
Dies gilt nicht für Patienten mit
 - pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
 - diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder
 - Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.
- Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL Anlage III Nr. 21a): Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse
Ausgenommen:
 - Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten
 - Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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.

- Therapiehinweis Prasugrel (AM-Richtlinie Anlage IV)
- AM-RL Anlage I (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 ABs. 1 Satz 2 SGBV (OTC-Übersicht der verordnungsfähigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel)): Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) als Thrombozyten-Aggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ticagrelor B01AC24 Brilique®	Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit – einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Thrombozytenaggregationshemmer:	
ADP-Rezeptor P2Y12-Hemmer:	
Clopidogrel B01AC04 generisch	Prävention atherothrombotischer Ereignisse Clopidogrel ist indiziert bei: - erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit - erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom: ○ akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), ○ akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. Clopidogrel ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern (...) (FI Plavix®)
Prasugrel B01AC22 Efient®	Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). (FI Efient®)
Ticagrelor B01AC24 Brilique®	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. (FI Brilique®)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Acetylsalicylsäure:	
ASS B01AC06 generisch	<p>Thrombozytenaggregationshemmung, insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Thromboseprophylaxe, besonders auch dann, wenn schon Anzeichen für eine solche Neigung bestehen - zur Herzinfarktprophylaxe bei erhöhtem Risiko (instabile Angina pectoris) - zur Reinfarktprophylaxe - bei akutem Myokardinfarkt - zur Prophylaxe eines Hirninfarkts und dessen Vorstufen (TIA), nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind - nach arteriellen gefäßchirurgischen Eingriffen <p>(FI Acesal®)</p>
Weitere antithrombotische Mittel:	
Faktor-Xa-Inhibitoren:	
Rivaroxaban B01AF01 Xarelto®	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. - Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <p>(FI Xarelto®)</p>
Apixaban B01AF02 Eliquis®	<p>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75, Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \leq II)</p> <p>(FI Eliquis®)</p>
Heparin-Gruppe:	
Heparin B01AB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen - im Rahmen der Behandlung von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Herzinfarktes sowie der instabilen Angina pectoris) - zur Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf <p>(FI Heparin-Calcium-ratiopharm®)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Enoxaparin B01AB05 Clexane®	<ul style="list-style-type: none"> - Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie - Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI): Clexane ist indiziert zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina Pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt. - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei Patienten, die konservativ oder zunächst konservativ mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden. - Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse. (FI Clexane®)
Vitamin K Antagonisten:	
Warfarin B01AA03 Coumadin®	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen. - Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist. (FI Coumadin®)
Phenprocoumon B01AA04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. - Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist. (FI Marcumar)
Antiischämische Substanzen:	
Betablocker:	
Metoprolol C07AB02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypertonie - koronare Herzkrankheit - hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) - tachykarde Herzrhythmusstörungen - Reinfarktprophylaxe - Migräneprophylaxe (FI Metoprolol AbZ)
Propranolol C07AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypertonie - koronare Herzkrankheit - tachykarde Herzrhythmusstörungen - Reinfarktprophylaxe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	<ul style="list-style-type: none"> - symptomatische Therapie des primären Angstsyndroms - essentieller Tremor - Migräneprophylaxe (FI Dociton®)
Andere Substanzen:	
ACE-Hemmer:	
Ramipiril C09AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der Hypertonie. - Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> o manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder o Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor - Behandlung von Nierenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> o Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie. o Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor o Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag - Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz. - Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird. (FI Ramipiril)
Statine:	
Pravastatin C10AA03 generisch	[...] <i>Sekundäre Prävention</i> : Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Pravastatin-Ratiopharm®)
Fluvastatin C10AA04 generisch	[...] bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung <i>zur sekundären Prävention</i> koronarer Ereignisse (Herztod, nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung) nach perkutaner koronarer Intervention indiziert. (FI Fluvastatin STADA®)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Leitlinien, EMA, Lauer-Taxe

Begleitende Maßnahmen: Rauchstopp, Bewegungstherapie, Ernährungsumstellung, Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonie und/oder Dyslipidämien

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	9
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	9
Systematische Recherche:	10
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	12
Cochrane Reviews	16
Systematische Reviews.....	19
Leitlinien	23
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	32
Primärstudien	32
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	33
Literatur:	35
Anlagen:	37

Indikation für die Recherche bei Ticagrelor (Brilique®):

Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

– einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Myocardinfarkt und koronare Herzerkrankungen (KHK)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.09.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1753 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 117 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ASA	acetylsalicylic acid
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CABG	coronary artery bypass grafting
CCO	Cancer Care Ontario
Col	Conflicts of interest
CVD	Cardiovascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DL	Deutschland
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IA	Instabile Angina (pectoris)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	Myokardinfarkt
mo	month
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NSTEACS	non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
OR	Odds ratio
PCI	percutaneous coronary intervention
SR	Systematic review
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TIA	transient ischemic attack
TRIP	Turn Research into Practice Database
UA	Unstable Angina (pectoris)
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2011 [8]</p> <p>Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (A11-02), Dossierbewertung vom 04.10.2011</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor wie folgt bewertet:</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für die Indikation IA/NSTEMI. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.</p> <p>Ein Zusatznutzen in den Indikationen STEMI (medikamentös), STEMI (PCI) oder STEMI (CABG) gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS, Prasugrel + ASS bzw. ASS-Monotherapie ist nicht belegt.</p> <p>Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.</p>
<p>G-BA, 2013 [7]</p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage I (OTC-Übersicht): Nummer 2 (Acetylsalicylsäure) vom 21. März 2013</p>	<p>Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>I. In Anlage I Nummer 2 werden nach der Angabe „Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) als Thrombozyten-Aggregationshemmer“ die Wörter „bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und“ eingefügt.</p>
<p>G-BA, 2010 [5]</p> <p>Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom, vom 16. Dezember 2010</p>	<p>Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 21a ergänzt:</p> <p><u>Arzneimittel und Hinweise</u></p> <p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <p>Ausgenommen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten ○ Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

	<p><u>Rechtliche Grundlagen und Hinweise</u></p> <p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.</p> <p>Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit STEMI, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.</p>
<p>G-BA, 2010 [4]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Prasugrel, vom 17. Juni 2010.</p>	<p>Die Anlage IV nach §17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt: Wirkstoff: Prasugrel (z. B. Efient®)</p> <p><u>Zugelassene Anwendungsgebiete</u></p> <p>Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.</p> <p>Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.</p> <p><u>Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</u></p> <p>Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozyten aggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber darunter auch tödlich verlaufende.</p> <p>Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.</p> <p>Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3.–4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.</p> <p>In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K-Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende</p>

	<p>Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen. • Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonen pumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist. • Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen. • Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.
<p>G-BA, 2011 [6]</p> <p>Beschluss 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.</p>	<p>Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ticagrelor wie folgt ergänzt: Ticagrelor</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>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.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):</p>

	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Prasugrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Au snahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-Monotherapie: kein Zusatznutzen belegt</p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Sudlow, 2009 [13]</p> <p>Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effectiveness and safety of thienopyridine derivatives (ticlopidine and clopidogrel) versus aspirin for preventing serious vascular events (stroke, myocardial infarction (MI) or vascular death) in patients at high risk, and specifically in patients with a previous TIA or ischaemic stroke.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: high vascular risk patients</p> <p>Intervention: thienopyridine derivatives (ticlopidine and clopidogrel)</p> <p>Komparator: aspirin</p> <p>Primärer Endpunkt: composite outcome of stroke, MI, or death from a vascular cause</p> <p>Sekundäre Endpunkte: separate outcomes of stroke (ischaemic or haemorrhagic, non-fatal or fatal), MI (nonfatal or fatal), vascular death, and death from all causes</p> <p>Sicherheitsendpunkte: any intracranial haemorrhage, extracranial haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage, neutropenia and thrombocytopenia, skin rash, diarrhoea, composite outcome of indigestion, nausea and vomiting</p> <p>Suchzeitraum und Datenbanken: Stroke, Heart and Peripheral Vascular Diseases Cochrane Review Groups (last searched July 2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 3, 2008), MEDLINE (1966 to August 2008), EMBASE (1980 to August 2008), reference lists of relevant papers, contacted other researchers and the pharmaceutical company Sanofi-BMS (December 2008)</p> <p>Studiendesign: unconfounded, double blind, randomized trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/26 865</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Menschen mit MI in der Anamnese): 2/21 055</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung (für relevante Studie)</p> <p>CAPRIE (Clopidogrel 75 mg once daily vs. aspirin 325 mg once daily)</p> <ul style="list-style-type: none"> • methodological quality high • 6 302 patients with qualifying diagnosis of recent (within 35 days) MI • some of the patients who presented with a recent MI had also

	<p>experienced a previous stroke, and likewise, some patients with a recent ischaemic stroke had also had a previous MI</p> <ul style="list-style-type: none"> • mean compliance: 91 % for clopidogrel and also for aspirin • 86 patients (0.4 %) never took any study drug (46 in clopidogrel group and 40 in aspirin group) • 4 059 patients (21.2 %) permanently discontinued study drug early for reasons other than occurrence of an outcome event; 21.3 % in the clopidogrel and 21.1 % in the aspirin group • Reasons for stopping drug early: adverse events (11.4 %), withdrawn consent (4.7 %), contraindicated medications (2.4 %), non-compliance (1.8 %), and other (0.8 %) • mean follow up 1.91 years • Lost to follow up: 42 patients (0.22 %), (22 in clopidogrel and 20 in aspirin groups) but were included in the analyses with their follow up censored at the time of last contact <p>Ergebnisdaten aus Metaanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stroke, MI or vascular death during follow up: Clopidogrel (n/N) 976/9599, Aspirin (n/N) 1063/9586, OR 0.91 95 % CI [0.83, 0.99], favoring Clopidogrel • Stroke, MI or vascular death (thienopyridine subgroups): Clopidogrel (n/N) 976/9599, Aspirin (n/N) 1063/9586, OR 0.91 95 % CI [0.83, 0.99], favoring Clopidogrel • Myocardial infarction (MI) during follow up: Clopidogrel (n/N) 276/9599, Aspirin (n/N) 341/9586, OR 0.80 95 % CI [0.68, 0.94], favoring Clopidogrel • Any indigestion/nausea/vomiting during follow up: Clopidogrel (n/N) 1441/9599, Aspirin (n/N) 1686/9586, OR 0.83 95 % CI [0.77, 0.89], favoring Clopidogrel • Severe skin rash during follow up: Clopidogrel (n/N) 25/9599, Aspirin (n/N) 10/9586, OR 2.36 95 % CI [1.21, 4.57], favoring Aspirin • Severe diarrhoea during follow up: Clopidogrel (n/N) 22/9599, Aspirin (n/N) 11/9586, OR 1.95 95 % CI [0.98, 3.85], favoring Aspirin
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The thienopyridine derivatives are at least as effective as aspirin in preventing serious vascular events in patients at high risk, and possibly somewhat more so. However, the size of any additional benefit is uncertain and could be negligible.</p> <p>Clopidogrel has a more favourable adverse effects profile than ticlopidine and so is the thienopyridine of choice. It should be used as an alternative to aspirin in patients genuinely intolerant of or allergic to aspirin.</p>

(5.Hinweise durch FB Med)

- zweite Studie (STAMI) nicht relevant wegen Vergleich Aspirin vs. Ticlopidin (keine Zulassung für Menschen nach MI in DL)

Systematische Reviews

<p>Skinner, 2011 [12]</p> <p>Clinical Evidence: Secondary prevention of ischaemic cardiac events</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of antithrombotic treatment for secondary prevention of ischaemic cardiac events?</p> <p>What are the effects of other drug treatments for secondary prevention of ischaemic cardiac events?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: mixed populations with CVD (people who had either a prior MI or acute coronary syndrome, or who are at high risk of ischaemic cardiac events for other reasons, such as severe coronary artery stenoses or prior coronary surgical procedures)</p> <p>Intervention: see results row</p> <p>Komparator: see results row</p> <p>Endpunkt: Mortality; morbidity (recurrent cardiovascular events, including MI, angina, stroke, coronary, artery disease, or progression to heart failure, and need for repeat revascularisation procedures); and adverse effects.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>Eingeschlossene Studien: published systematic reviews of RCTs and RCTs in any language, at least single blinded, and containing >20 individuals of whom >80% were followed up. We excluded all studies described as "open", "open label", or not blinded unless blinding was impossible.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: see results section</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Option: ASPIRIN:</u></p> <p>Clinical guide: The large absolute reductions in serious cardiovascular events associated with aspirin far outweigh any absolute risks among people at high risk of cardiac events.</p> <p>Number of studies (participants): at least 24 (at least 287 616), moderate quality of evidence</p> <p><u>Option: COMBINATIONS OF ANTIPLATELET TREATMENTS</u></p> <p>Comment: The thienopyridine currently most commonly used in routine clinical practice is clopidogrel. Another ADP inhibitor in the thienopyridine class, prasugrel, is available and has been evaluated in people with acute coronary syndrome scheduled for PCI, but no RCTs in stable patients were found.</p> <p>Clinical guide: People with coronary disease should be treated with</p>

antiplatelet agents for secondary prevention. Aspirin is an effective agent; however, after acute coronary syndrome and MI, and in people after recent PCI, thienopyridine such as clopidogrel plus aspirin is more effective than aspirin alone. From the available trial data, the combination of aspirin plus clopidogrel should be continued for 12 months after non ST-elevation acute coronary syndrome, for at least 4 weeks after ST-elevation MI, and up to 12 months after PCI. However, it is noteworthy that the RCTs examining the efficacy in patients with ST-elevation MI were of limited duration, and those treated with primary PCI were not included. **Stable patients with CVD, or at high risk of CVD, without recent stenting, or a recent acute coronary syndrome, should not be treated with clopidogrel in addition to aspirin.** Please see the review on non ST-elevation acute coronary syndrome for further information of evidence for treatment in this population.

Number of studies (participants): at least 8 (at least 62 456), very low to moderate quality of evidence

Option: ANTICOAGULANTS IN ADDITION TO ANTIPLATELET TREATMENTS

Clinical guide: Moderate- to high-intensity anticoagulants seem more effective than aspirin alone in reducing cardiovascular events, but are associated with an increased risk of major haemorrhage.

Aspirin is an effective agent for secondary prevention; it is safer, more convenient, and is generally the preferred agent.

The combination of moderate-intensity warfarin plus aspirin is more effective than aspirin alone. In patients after acute coronary syndrome or MI without stenting in whom the absolute risk of major adverse events is higher, the benefits may exceed harms, providing there is not a high risk of bleeding. However, the combination of aspirin and clopidogrel is likely to be preferred in this group, unless there are other indications for anticoagulation.

Number of studies (participants): at least 30 (at least 34 429), low to moderate quality of evidence

Option: ANTICOAGULANTS IN THE ABSENCE OF ANTIPLATELET TREATMENT

Clinical guide: Moderate-to-high intensity anticoagulants seem more effective than aspirin in reducing cardiovascular events, but are associated with an increased risk of major haemorrhage. Aspirin is an effective agent for secondary prevention; it is safer, more convenient, and is generally the preferred agent.

Number of studies (participants): at least 16 (at least 9 122), low to high quality of evidence

	<p><u>Option: THIENOPYRIDINES (TICLOPIDINE OR CLOPIDOGREL)</u></p> <p>No clinical guide stated, Thienopyridines as a whole rated as “likely to be beneficial” (page 1)</p> <p>Number of studies (participants): at least 7 (at least 26 244), low to moderate quality of evidence</p> <p><u>Option: BETA-BLOCKERS</u></p> <p>Clinical guide: Beta-blockers should be considered for secondary prevention in all patients after acute MI and in people with left ventricular dysfunction. The benefits of beta-blockers in low-risk patients with previous MI and without left ventricular dysfunction have not been well studied.</p> <p>Number of systematic reviews: 8, very low to low quality of evidence</p> <p><u>Option: ACE INHIBITORS</u></p> <p>Clinical guide: ACE inhibitors should be considered for secondary prevention in all patients after acute MI in those with left ventricular systolic dysfunction and in high-risk patients without left ventricular systolic dysfunction. Early after CABG, ACE inhibitors should be initiated with caution in low-risk patients without left ventricular dysfunction. The benefits of ACE inhibitors in very low-risk patients with a previous MI and without left ventricular dysfunction may warrant further investigation.</p> <p>Number of systematic reviews: 8, very low to moderate quality of evidence</p> <p><u>Option: CALCIUM CHANNEL BLOCKER</u></p> <p>Clinical guide: no comment, rated as “likely to be ineffective or harmful” (page 1)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>see row above</p> <p><i>(5.Hinweise durch FB Med)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mischpopulationen mit KHK eingeschlossen, nur zum Teil auf Menschen mit MI in der Anamnese übertragbar</i> • <i>Publication bias not mentioned</i> • <i>Competing interests: JSS was the clinical advisor for the NICE clinical guidelines, secondary prevention after MI, and acute chest pain. Within the past 5 years, AC was the</i> • <i>senior research fellow for the following NICE guidelines: secondary prevention after MI, lipid modification, acute chest pain, and rehabilitation after stroke.</i> • <i>The work was funded by NICE and conducted at the Royal College of General Practitioners in the National Collaborating Centre for Primary Care, and at the Royal</i>

	<p><i>College of Physicians in the National Clinical Guideline Centre. The views in this review are those of the author and not necessarily those of NICE, the Royal College of General Practitioners, or the Royal College of Physicians.</i></p>
--	--

Leitlinien

Nach der Volltextsichtung liegen fünf methodische adäquate und relevante Leitlinien vor. In dieser Synopse werden die Empfehlungen der NICE 2013 als am besten übertragbar im Sinne der Population und am aktuellsten sowie die Empfehlungen der NVL 2012 als am besten übertragbar in Bezug auf das Versorgungssystem vollständig extrahiert. Die Empfehlungen der verbleibenden drei Leitlinien (Fihn, 2014 [3], Vandvik, 2012 [14]; Bell, 2011 [1]) wurden dahingehend geprüft, ob unterschiedliche Aussagen vorlagen. Wenn ja, sind sie in der folgenden Tabelle ebenfalls dargestellt.

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013 [10]</p> <p>MI – secondary prevention: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction</p>	<p>Fragestellung</p> <p>... Drug therapy for secondary prevention is effectively applied nationally, but new findings on antithrombotic therapy, omega-3 fatty acid supplementation, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers have also contributed to a need for this guideline to be updated.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung ohne Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen nieder – Konsultationsphase vor Veröffentlichung - keine formalen Konsensusprozesse</p> <p>Suchzeitraum: All searches were updated on 25th March 2013.</p> <p>partial update of 'MI: secondary prevention', NICE clinical guideline 48 (2007) as part of the guideline review cycle</p> <p>Population:</p> <p>a) Adults (18 years and older).</p> <p>b) <u>People who have had an MI</u> (type 1 according to the universal definition). This will <u>include those not yet discharged from hospital</u>, where relevant and those found to have had a <u>proven MI in the past</u>.</p> <p>GoR: The wording used in the recommendations in this guideline (for example words such as 'offer' and 'consider') denotes the certainty with which the recommendation is made (the strength of the recommendation).</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Drug therapy</p> <p>Offer all people who have had an acute MI treatment with the following drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitor

- dual antiplatelet therapy (aspirin plus a second antiplatelet agent)
- beta-blocker
- statin. (2007, amended 2013)

ACE inhibitors

Offer people who present acutely with an MI an ACE inhibitor as soon as they are haemodynamically stable. Continue the ACE inhibitor indefinitely. (new 2013)

Do not offer combined treatment with an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker (ARB) to people after an MI, unless there are other reasons to use this combination. (new 2013)]

Offer an ACE inhibitor to people who have had an MI more than 12 months ago. Titrate to the maximum tolerated or target dose (over a 4–6-week period) and continue indefinitely. (new 2013)

Clinical evidence: 33 RCTs for clinical effectiveness, 2 RCTs for optimal initiation time, 2 RCTs for optimal titration strategy

Antiplatelet therapy

Offer **aspirin** to all people after an MI and continue it indefinitely, unless they are aspirin intolerant or have an indication for anticoagulation. (2007, amended 2013)

Offer **aspirin** to people who have had an MI more than 12 months ago and continue it indefinitely. (new 2013)

For patients with aspirin hypersensitivity, **clopidogrel** monotherapy should be considered as an alternative treatment. (2007, amended 2013)

Clinical evidence: 7 RCTs for clinical effectiveness, 2 RCTs (1 post hoc analysis) for aspirin intolerance, 1 RCT for Aspirin vs. Clopidogrel

Offer **clopidogrel** as a treatment option for up to 12 months to:

- people who have had an NSTEMI, regardless of treatment.
- people who have had a STEMI and received a bare-metal or drug-eluting stent. (new 2013)

Offer **clopidogrel** as a treatment option for at least 1 month and consider continuing for up to 12 months to:

- people who have had a STEMI and medical management

with or without reperfusion treatment with a fibrinolytic agent. [new 2013]

Continue the second antiplatelet agent for up to 12 months in people who have had a STEMI and who received coronary artery bypass graft (CABG) surgery. (new 2013)

Clinical evidence: 1 HTA and 1 RCT for clinical effectiveness in people after non-STEMI, 2 RCTs for clinical effectiveness in people after STEMI, 12 RCTs for optimal duration of dual antiplatelet therapy, 1 RCT (subgroup analysis) for non-acute initiation of dual antiplatelet therapy

Ticagrelor in combination with low-dose aspirin is recommended for up to 12 months as a treatment option in adults with acute coronary syndromes (ACS) that is, people:

- with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) – defined as ST elevation or new left bundle branch block on electrocardiogram – that cardiologists intend to treat with primary percutaneous coronary intervention (PCI) or
 - with non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI). (new 2013)
-

Clinical evidence: This recommendation is from ‘Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes’ (NICE technology appraisal guidance 236).

This guidance incorporates NICE technology appraisal guidance 236 on ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. Guidance on **prasugrel** for the treatment of acute coronary syndromes has not been incorporated in this guidance because this technology appraisal is currently scheduled for update (siehe Abschnitt “Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren” in dieser Synopse)

Beta-blockers

Offer people a beta-blocker as soon as possible after an MI, when the person is haemodynamically stable. (new 2013)

Continue a beta-blocker for at least 12 months after an MI in people without left ventricular systolic dysfunction or heart failure. [new 2013]

	<p>Do not offer people without left ventricular systolic dysfunction or heart failure, who have had an MI more than 12 months ago, treatment with a beta-blocker unless there is an additional clinical indication for a beta-blocker. (new 2013)</p> <p>-----</p> <p>Clinical evidence: 65 RCTs for clinical effectiveness of beta-blockers and optimal duration of therapy</p> <p>-----</p> <p><u>Calcium channel blockers</u></p> <p>Do not routinely offer calcium channel blockers to reduce cardiovascular risk after an MI.]</p> <p>If beta-blockers are contraindicated or need to be discontinued, diltiazem or verapamil may be considered for secondary prevention in patients without pulmonary congestion or left ventricular systolic dysfunction.</p> <p>-----</p> <p>Clinical evidence: 1 MA, 7 RCTs for clinical effectiveness</p> <p>-----</p> <p><u>Statins and other lipid lowering agents</u></p> <p>Statin therapy is recommended for adults with clinical evidence of cardiovascular disease in line with <i>Statins for the prevention of cardiovascular events</i> (NICE technology appraisal guidance 94, siehe Abschnitt "Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren" in dieser Synopse) and <i>Lipid modification</i> (NICE clinical guideline 67).</p>
<p>Vandvik, 2012 [14] American College of Chest Physicians (ACCP)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This guideline focuses on long-term administration of antithrombotic drugs designed for primary and secondary prevention of cardiovascular disease, including two new antiplatelet therapies.</p>

<p>Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p>	<p>Methodik: evidenzbasierte LL mit Konsensuskonferenz zur finalen Verabschiedung der Empfehlungen, keine formalisierten Verfahren beschrieben</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur, Verwendung von GRADE, Berechnung von MA</p> <p>Suchzeitraum: bis 15. Januar 2010</p> <p>LoE und GoR (siehe auch Anlage dieser Synopse):</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population der LL passt nur zum Teil zur geplanten Anwendungsgebiet: „For the purposes of these guidelines, we include patients with ST-segment elevation MI, non-STsegment elevation MI, and unstable angina in the ACS population.” • Col im Konsensusprozess berücksichtigt, nur TeilnehmerInnen ohne potentielle Konflikte zugelassen
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>3.2.1-3.2.5. For patients in the first year after an ACS who have not undergone PCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily) over single antiplatelet therapy (Grade 1B). • We suggest ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B). <p>For patients in the first year after an ACS who have undergone PCI with stent placement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily, clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin, or prasugrel 10 mg daily plus low-dose aspirin over single antiplatelet therapy) (Grade 1B). <p>Remarks: Evidence suggests that prasugrel results in no benefit or net harm in patients with a body weight of less than 60 kg, age above 75 years, or with a previous stroke/TIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • We suggest ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B). <p>Evidence for Aspirin vs. Placebo: 1 MA (Baigent C, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration . Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. Lancet . 2009 ; 373 (9678): 1849 – 1860)</p>

	<p>Evidence for Clopidogrel vs. Aspirin: CAPRIE-trial (siehe Abschnitt "Cochrane Reviews" in dieser Synopse)</p> <p>Evidence for Aspirin and Clopidogrel vs. Aspirin: 1 CR (Keller TT, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease . Cochrane Database Syst Rev . 2007 ; (3): CD005158), CURE-trial (Yusuf S, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators . Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation . N Engl J Med . 2001 ; 345 (7): 494 – 502)</p> <p>Evidence for Ticagrelor and Aspirin vs. Clopidogrel and Aspirin: PLATO-trial (Wallentin L, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes . N Engl J Med . 2009 ; 361 (11): 1045 – 1057)</p> <p>Evidence for Prasugrel and Aspirin vs. Clopidogrel and Aspirin: TRITON-TIMI-38-trial (Wiviott SD, et al. TRITON TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes . N Engl J Med. 2007 ; 357 (20): 2001 – 2015), expert report (Unger EF . Weighing benefits and risks—the FDA's review of prasugrel. N Engl J Med . 2009 ; 361 (10): 942 – 945)</p>
<p>NVL, 2013 [2]</p> <p>Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK</p>	<p>Fragestellung</p> <p>NVL Chronische KHK gibt spezifische Empfehlungen zu unterschiedlichen Aspekten der Pharmakotherapie bei Menschen mit chronischer KHK.</p> <p>Methodik (S3-Leitlinie)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Adaptation von Quelleitlinien aus systematischer Leitlinienrecherche und Aktualisierungsrecherchen, systematische Auswahl und Bewertung der Literatur, formale Konsensusprozesse zur Formulierung und Verabschiedung der Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodik der Adaptation orientiert an Vorgehensweise der New Zealand Guidelines Group von 2001 und weiteren Projekten (ADAPTE working group) • Ergänzende systematische Recherchen nach anderen Quellen aufbereiteter Evidenz (z. B. HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten) und Primärstudien erfolgten für Fragestellungen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden sowie zur Aktualisierung. <p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>LoE und GoR (siehe auch Anlage dieser Synopse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz angewendet. <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt zur medikamentösen Therapie bereits im Jahr 2011 veröffentlicht • Referenzen im Hintergrundtext zur Empfehlung, keine direkte Verknüpfung von Quelle und Empfehlung möglich • keine Empfehlungen zur Dualen Thrombozytenaggregationshemmung vorhanden <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Thrombozytenaggregationshemmer</u></p> <p>Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.</p> <p>Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.</p> <p>Evidenz: 10 Quellen inklusive RCTs, MAs und IQWiG-Bericht</p> <p><u>Lipidsenker</u></p> <p>HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.</p> <p>Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.</p> <p>Evidenz: 10 Quellen inklusive RCTs und MAs</p> <p><u>Betarezeptorenblocker</u></p> <p>Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).</p> <p>Evidenz für die Therapie von KHK nach Herzinfarkt: 9 RCTs</p>
<p>Bell, 2011 [1]</p> <p>Canadian Cardiovascular Society guidelines</p> <p>The use of antiplatelet therapy in the</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To create a concise, therapeutic-based statement on managing antiplatelet therapy in Canadian outpatients who have existing, or are at risk of developing, vascular disease, the Canadian Antiplatelet Therapy Consensus Committee was formed.</p> <p>Methodik :LL-Adaptation</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische LL-Recherche mit</p>

outpatient setting	<p>Aktualisierungsrecherchen, Systematische Auswahl und Bewertung der Literatur (AGREE und Studiendesign), Konsensusprozess beschrieben (keine Anwendung formalisierter Verfahren), externes Review erfolgt</p> <p>Suchzeitraum: January 2007 through March 2010</p> <p>LoE und GoR (siehe auch Anlage dieser Synopse):</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menschen mit instabiler Angina pectoris inbegriffen • Zahlreiche Quellen angegeben, Referenzen im Hintergrundtext zur Empfehlung, keine direkte Verknüpfung von Quelle und Empfehlung möglich
	<p>Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention in the First Year Following an Acute Coronary Syndrome</p> <p><u>ASA + clopidogrel</u></p> <p>Post STEMI (Medically managed)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for a minimum of 14 d Class I, LoE (B)</p> <p>Clopidogrel 75 mg/d may be continued for 12 mo in the absence of excess bleeding risk Class IIa, LoE (C)</p> <p>Post PCI</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for 12 mo Class I, LoE (B)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d may be continued beyond 12 mo in patients with a high risk of thrombosis and a low risk of bleeding, Class IIa, LoE (C)</p> <p>Post NSTEMI (Medically managed)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for a minimum of 1 mo, Class I, LoE (A)</p> <p>Clopidogrel 75 mg/d may be continued for 12 mo in the absence of excessive bleeding risk, Class I, LoE (B)</p> <p>Post PCI</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for 12 mo, Class I, LoE (A)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d may be continued beyond 12 mo in patients with a high risk of thrombosis and a low risk of bleeding Class IIb, LoE (C)</p> <p>Post CABG</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for a minimum of 1 mo</p>

	<p>and up to 12 mo Class I, LoE (B)</p> <p><u>ASA + prasugrel</u></p> <p>ASA 75-162 mg/d and prasugrel 10 mg/d for 12 mo in patients who undergo stent implantation and have an increased risk of thrombosis (eg, STEMI, history of diabetes mellitus, prior documented stent thrombosis) Class IIa, LoE (B)</p> <p>ASA 75-162 mg/d plus prasugrel 10 mg/d should be avoided in patients at a high risk of bleeding, likely to undergo CABG within 7 d, with a history of stroke or TIA, aged ≥ 75 y, or weight < 60 kg, Class III, LoE (B)</p> <p><u>ASA + ticagrelor</u></p> <p>ASA 75-162 mg/d plus ticagrelor 90 mg twice daily for 12 mo, Class I, LoE (B)</p>
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE Technology Appraisal 94</p> <p>Statins for the prevention of cardiovascular events [9]</p>	<p>Guidance</p> <p>This guidance relates only to the initiation of statin therapy in adults with clinical evidence of cardiovascular disease (CVD)... It assumes that other strategies for managing CVD risk are being appropriately considered when initiating statin therapy.</p> <p>1.1 Statin therapy is recommended for adults with clinical evidence of CVD.</p> <p>1.3 Within the recommendations outlined in Section 1.1, the decision whether to initiate statin therapy should be made after an informed discussion between the responsible clinician and the individual about the risks and benefits of statin treatment, and taking into account additional factors such as comorbidities and life expectancy.</p>
<p>NICE, 2014 [11]</p> <p>Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes Technology Appraisal 317</p> <p>(review of technology appraisal guidance 182)</p>	<p>Guidance (This guidance replaces NICE technology appraisal guidance 182 issued in October 2009.)</p> <p>Prasugrel 10 mg in combination with aspirin is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, for preventing atherothrombotic events in adults with acute coronary syndrome (unstable angina [UA], non-ST segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) having primary or delayed percutaneous coronary intervention.</p>

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde keine Suche nach Primärstudien durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 29.09.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
2	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
3	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
4	coronar* disease*:ti,ab,kw and (artery or heart*):ti,ab,kw
5	(coronary artery syndrome*):ti,ab,kw
6	(ischemic heart disease*):ti,ab,kw
7	Post Infarction:ti,ab,kw and (cardiac or Heart Rupture):ti,ab,kw
8	myocardia*:ti,ab,kw and (infarction* or infarcts):ti,ab,kw
9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8
10	(drug therap* or therapy or therapies or therapeutic or treatment* or treating or treated or treat* or prevent*):ti,ab,kw
11	#9 and #10
12	#1 or #2 or #3
13	#11 or #12
14	#13 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 29.09.2014

#	Suchfrage
1	"coronary disease/drug therapy"[MeSH]
2	"Myocardial Infarction/drug therapy"[MeSH]
3	"Acute Coronary Syndrome/ drug therapy"[MeSH]
4	#1 OR #2 OR #3
5	((coronar* disease*)[Title/Abstract] OR (coronar*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) AND (artery[Title/Abstract] OR heart*[Title/Abstract])
6	acute*[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]
7	((ischemic heart disease*)[Title/Abstract] OR (ischemic[Title/Abstract] AND heart[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]))
8	((((Post Infarction)[Title/Abstract] OR (Post[Title/Abstract] AND Infarction[Title/Abstract])) AND (cardiac[Title/Abstract] OR (Heart[Title/Abstract] AND Rupture[Title/Abstract])))
9	myocardia*[Title/Abstract] AND (infarction*[Title/Abstract] OR infarcts[Title/Abstract])
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]) OR prevent*[Title/Abstract]))
12	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract] AND therap*[Title/Abstract]))) OR prevent*[Title/Abstract]))
13	#10 AND #11
14	#10 AND #12
15	#13 OR #3
16	#14 OR #3

17	(#16) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
18	(#16) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
19	#17 OR #18
20	(#19) AND ("2009/09/01"[PDAT] : "2014/09/29"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.09.2014

#	Suchfrage
1	"coronary disease/drug therapy"[MeSH]
2	"Myocardial Infarction/drug therapy"[MeSH]
3	"Acute Coronary Syndrome/ drug therapy"[MeSH]
4	#1 OR #2 OR #3
5	((coronar* disease*[Title/Abstract] OR (coronar*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) AND (artery[Title/Abstract] OR heart*[Title/Abstract])
6	acute*[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]
7	((ischemic heart disease*[Title/Abstract]) OR (ischemic[Title/Abstract] AND heart[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])
8	((Post Infarction)[Title/Abstract] OR (Post[Title/Abstract] AND Infarction[Title/Abstract])) AND (cardiac[Title/Abstract] OR (Heart[Title/Abstract] AND Rupture[Title/Abstract]))
9	myocardia*[Title/Abstract] AND (infarction*[Title/Abstract] OR infarcts[Title/Abstract])
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR prevent*[Title/Abstract]
12	((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract] AND therap*[Title/Abstract]))) OR prevent*[Title/Abstract]
14	#10 AND #12
16	#14 OR #3
24	(#16) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/09/01"[PDAT] : "2014/09/29"[PDAT])

Literatur:

1. **Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Theroux P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF.** The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011; 27 Suppl A S1-59.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. S3-Leitlinie, 2. Aufl., Langfassung Vers.1 vom 15.07.2013. Düsseldorf (Ger): AWMF 2013; (AWMF Leitlinien Registernummer nvl-004). http://versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf&lnkname=nvl_khk_lang, Zugriff am 29.09.2014.
3. **Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, Fonarow GC, Lange RA, Levine GN, Maddox TM, Naidu SS, Ohman EM, Smith PK.** 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000095>, Zugriff am 30.09.2014.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Prasugrel vom 17. Juni 2010. Berlin: G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1149/2010-06-17_AM-RL4_Prasugrel_BAnz.pdf, Zugriff am 30.09.2014.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom vom 16. Dezember 2010. Berlin: G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1261/2010-12-16_AM-RL-3_Clopidogrel-ASS_BAnz.pdf, Zugriff am 26.06.2013.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss 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. Berlin (GER): G-BA 2011; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf, Zugriff am 26.06.2013.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage I (OTC-Übersicht): Nummer 2 (Acetylsalicylsäure) vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1676/2013-03-21_AM-RL-OTC_Nr2-ASS_BAnz.pdf, Zugriff am 24.03.2014.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A11-02). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 96).

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Cardiovascular disease - statins: guidance (TA94). London (UK): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11564/33151/33151.pdf>, Zugriff am 07.04.2014.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. MI - secondary prevention: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction (CG172). London (UK): NICE 2013; <http://publications.nice.org.uk/mi-secondary-prevention-cg172/contents>, Zugriff am 26.03.2014.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndrome (TA317 (review of TA182)). London (UK): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta317/resources/guidance-prasugrel-with-percutaneous-coronary-intervention-for-treating-acute-coronary-syndromes-review-of-technology-appraisal-guidance-182-pdf>, Zugriff am 30.09.2014.
12. **Skinner JS, Cooper A**. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Clin Evid (Online) 2011.
13. **Sudlow Cathie LM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ**. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (CD001246).
14. **Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA**. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e637S-e668S.

Anlagen:

Study Design	Quality of Evidence	Lower if	Higher if
Randomised trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect or
	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	+1 Would suggest a spurious effect when results show no effect

FIGURE 2. GRADE approach to rating quality of evidence. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

Abbildung 1: aus Vandvik et al. 2012

Table 4—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low- or very-low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	The best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low- or very-low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Abbildung 2: aus Vandvik et al 2012

Evidenzklassifizierung der NVL KHK

Evidenzgrad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1 +	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
2 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	soll	positiv ↑↑
		soll nicht	negativ ↓↓
B	Empfehlung	sollte	positiv ↑
		sollte nicht	negativ ↓
0	offen	kann	↔

Table 1. Grading system used in the preparation of the Canadian Cardiovascular Society antiplatelet consensus statement

Class of Recommendation	Level of Evidence
I: Evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure/treatment is beneficial, useful, and effective	A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
IIa: Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment with the weight of evidence in favour	B: Data derived from a single randomized clinical trial or large nonrandomized studies
IIb: Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment with the usefulness/efficacy less well established	C: Consensus of opinion by experts and/or small studies, retrospective studies, and registries
III: Evidence that the treatment is not useful and in some cases may be harmful	

Abbildung 3: aus Bell et al. 2011