

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Ticagrelor (neues AWG)**

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 Delegation 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 dargelegt. 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 „Gesamt mortalität“ 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, Blutdruck-

senkern, 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 Detailspekte 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 Schädwirkungen – darüber werden wir wahrscheinlich noch sprechen – in ihrer Wertigkeit im Grunde gar nicht gegengerechnet 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“, „kardiovaskuläre 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 P2Y<sub>12</sub>-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 Zulas-

sungen 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 Lebensqualitätsanalysen 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 Rohwedder 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 wahr-

scheinlich 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 Endpunktereignisse 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 nagetiartypisches 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 unterschiedliche 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 dagegensprochen, 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 dagegensprochen, 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 Sensitivitätsanalyse 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 Herzinsuffizi-



enz, 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