

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ticagrelor (Brilique[®] 60 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 9 |
| Abkürzungsverzeichnis | 10 |
| Glossar | 13 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 14 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 15 |
| 4.2 Methodik..... | 31 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 31 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 33 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 37 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 37 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 37 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 38 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 40 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 40 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 41 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 41 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 42 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 56 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 57 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 59 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 63 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 66 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 66 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 66 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 66 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 68 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 69 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 70 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 71 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 71 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 87 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 88 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 89 |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT..... | 91 |
| 4.3.1.3.1.2 Kardiovaskulärer Tod – RCT..... | 95 |
| 4.3.1.3.1.3 Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit – RCT..... | 98 |
| 4.3.1.3.1.4 Myokardinfarkt – RCT..... | 101 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.5 | Schlaganfall – RCT | 106 |
| 4.3.1.3.1.6 | Instabile Angina pectoris – RCT | 111 |
| 4.3.1.3.1.7 | Transitorische ischämische Attacke – RCT..... | 116 |
| 4.3.1.3.1.8 | Dringende Koronarrevaskularisation – RCT..... | 120 |
| 4.3.1.3.1.9 | Stentthrombose – RCT | 124 |
| 4.3.1.3.1.10 | Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ – RCT..... | 127 |
| 4.3.1.3.1.11 | EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) – RCT..... | 138 |
| 4.3.1.3.1.12 | Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 141 |
| 4.3.1.3.1.13 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT | 146 |
| 4.3.1.3.1.14 | Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT..... | 152 |
| 4.3.1.3.1.15 | Blutungen – RCT..... | 156 |
| 4.3.1.3.1.16 | Dyspnoe – RCT | 166 |
| 4.3.1.3.1.17 | Gicht – RCT..... | 171 |
| 4.3.1.3.1.18 | Bradyarrhythmie – RCT | 175 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 177 |
| 4.3.1.3.2.1 | Ergebnisse der Interaktionstests | 178 |
| 4.3.1.3.2.2 | Ausführliche Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Belege und Hinweise | 183 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 221 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 228 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 228 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 228 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 228 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 229 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 229 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 231 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 232 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 232 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 232 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 233 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 233 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 234 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 235 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 235 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 235 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... | 235 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 235 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 236 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen..... | 236 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 237 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 237 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 238 |

| | | |
|-------|--|------------|
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 251 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 251 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 251 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 252 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 252 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 252 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 253 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 254 |
| | Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | 264 |
| | Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | 268 |
| | Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 271 |
| | Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | 273 |
| | Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 355 |
| | Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 370 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien | 17 |
| Tabelle 4-2: Ergebnisübersicht (zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie) | 20 |
| Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 25 |
| Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien | 36 |
| Tabelle 4-5: A priori definierte Subgruppenmerkmale in der PEGASUS-TIMI 54-Studie | 60 |
| Tabelle 4-6: Weitere in dieser Nutzenbewertung analysierte Subgruppenmerkmale | 61 |
| Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 67 |
| Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 67 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 71 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 72 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 74 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 75 |
| Tabelle 4-14: Vergleich der Patientencharakteristika der PEGASUS-TIMI 54-Studie mit denjenigen der retrospektiven Patientenakten-Studie und der TIGRIS-Studie..... | 81 |
| Tabelle 4-15: Für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext relevante Subgruppenanalysen | 83 |
| Tabelle 4-16: Anzahl Risikofaktoren in der PEGASUS-TIMI 54-Studie und in der retrospektiven Patientenakten-Studie | 85 |
| Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 87 |
| Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 89 |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität | 91 |
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 91 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 93 |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod | 95 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskulärer Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | 98 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 98 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 99 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von Myokardinfarkt | 102 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von Schlaganfall | 106 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 108 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von Instabile Angina pectoris | 111 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Instabile Angina pectoris in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für Instabile Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 113 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von Transitorische ischämische Attacke | 116 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transitorische ischämische Attacke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 116 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für Transitorische ischämische Attacke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von Dringende Koronarrevaskularisation | 120 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dringende Koronarrevaskularisation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 120 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Dringende Koronarrevaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 121 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von Stentthrombose | 124 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stentthrombose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 124 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Stentthrombose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 125 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 127 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 128 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 129 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen Kombinationsendpunkt „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“, Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“ und Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ ... | 133 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung von EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) | 138 |
| Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 138 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 139 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse | 141 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 141 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 142 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzdichten) | 144 |
| Tabelle 4-57: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 146 |
| Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 146 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 148 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (exklusive Blutungsereignisse) | 150 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Inzidenzdichten) | 150 |
| Tabelle 4-62: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 152 |
| Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 152 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 153 |
| Tabelle 4-65: Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad und Systemorganklasse | 154 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Inzidenzdichten) | 155 |
| Tabelle 4-67: Operationalisierung von Blutungen | 157 |
| Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 158 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... | 159 |
| Tabelle 4-70: Anzahl Patienten mit schweren Blutungen (TIMI) nach Ursache | 162 |
| Tabelle 4-71: Anzahl Patienten mit schweren Blutungen (TIMI) nach Systemorganklasse | 163 |
| Tabelle 4-72: Sensitivitätsanalyse Schwere Blutung (PLATO) | 164 |
| Tabelle 4-73: Operationalisierung von Dyspnoe | 166 |
| Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dyspnoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 166 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 167 |
| Tabelle 4-76: Analyse der Anzahl Patienten mit Dyspnoen | 169 |
| Tabelle 4-77: Operationalisierung von Gicht | 171 |
| Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 171 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 172 |
| Tabelle 4-80: Analyse der Anzahl Patienten mit Gicht | 174 |
| Tabelle 4-81: Operationalisierung von Bradyarrhythmie | 175 |
| Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Bradyarrhythmie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 175 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für Bradyarrhythmie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 176 |
| Tabelle 4-84: P-Werte der Interaktionstests (Teil 1 von 2)..... | 179 |
| Tabelle 4-85: P-Werte der Interaktionstests (Teil 2 von 2)..... | 181 |
| Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität | 184 |
| Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Kardiovaskulärer Tod | 186 |
| Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | 188 |
| Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für Myokardinfarkt | 191 |
| Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für Schlaganfall | 193 |
| Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Instabile Angina pectoris | 196 |
| Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für Dringende Koronarrevaskularisation | 197 |
| Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für Stentthrombose | 200 |
| Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 202 |
| Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse | 204 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 205 |
| Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 207 |
| Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für Schwere Blutung (TIMI) | 209 |
| Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | 211 |
| Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für Dyspnoe | 213 |
| Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Gicht | 215 |
| Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Bradyarrhythmie | 218 |
| Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse | 222 |
| Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 229 |
| Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 229 |
| Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> | 230 |
| Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 230 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche | 231 |
| Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 233 |
| Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> | 233 |
| Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 234 |
| Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 236 |
| Tabelle 4-113: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 241 |
| Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens | 251 |
| Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEGASUS | 356 |
| Tabelle 4-116: Erhebungszeitpunkte in der PEGASUS-TIMI 54-Studie | 366 |
| Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEGASUS | 371 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 69 |
| Abbildung 2: Mortalitätsraten nach Alter, Betrachtungsweise und Studientyp..... | 85 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität | 93 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod | 96 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | 100 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt | 104 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall | 109 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Instabile Angina pectoris | 114 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Transitorische ischämische Attacke | 118 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dringende Koronarrevaskularisation | 122 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Stentthrombose | 125 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 130 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse Kombinationsendpunkt „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 134 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“ | 135 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 136 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere Blutung (TIMI) | 160 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | 161 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse Schwere Blutung (PLATO) | 164 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACE | Angiotensinkonversionsenzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>) |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AT | Angiotensin |
| AV-Block | Atrioventrikulärer Block |
| BMI | Body Mass Index |
| BMS | Bare Metal Stent |
| CABG | Aortokoronare Bypass-Operation (<i>Coronary artery bypass grafting</i>) |
| CEC | Klinisches Endpunktkomitee (<i>Clinical Endpoints Committee</i>) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CT | Computertomographie |
| DAPT | Duale Thrombozytenaggregationshemmung (<i>Dual Anti-Platelet Therapy</i>) |
| DES | Drug Eluting Stent |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ-5D | EuroQol-5D |
| FAS | Full Analysis Set |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISTH | International Society on Thrombosis and Haemostasis |
| ITT | Intention to treat |
| IVRS | Interaktives Sprach-Antwort-System (<i>Interactive Voice Response System</i>) |
| IWRS | Interaktives Web-Antwort-System (<i>Interactive Web Response</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| | <i>System)</i> |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MI | Myokardinfarkt |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| NSTEMI | Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (<i>Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i>) |
| OR | Odds Ratio |
| PCI | Perkutane Koronarintervention (<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>) |
| 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 | Platelet Inhibition and Patient Outcomes |
| PROCAM | Prospective Cardiovascular Münster (Study) |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RR | Relatives Risiko |
| SAS | Safety Analysis Set |
| SCORE | Systemic Coronary Risk Estimation |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STEMI | Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (<i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i>) |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| TIGRIS-Studie | Long-Term rIsk, Clinical manaGement and Healthcare Resource Utilization of Stable Coronary Artery dISease in Post Myocardial Infarction Patients |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| TIMI | Thrombolyse bei Myokardinfarkt (<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

Glossar

| Bezeichnung | Bedeutung |
|--|--|
| Frühe Sekundärprävention | Sekundärpräventive Maßnahmen innerhalb des ersten Jahres nach einem Myokardinfarkt |
| Erweiterte Sekundärprävention | Sekundärpräventive Maßnahmen nach Beendigung der frühen Sekundärprävention |
| Langfristige Sekundärprävention | Langfristig durchgeführte sekundärpräventive Maßnahmen |
| 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 | Kurzform für die ausführliche Formulierung des in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiets: Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Brilique® 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 (siehe Abschnitt 5.1) 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.“ (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Brilique® 60 mg) |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens

- für Ticagrelor 60 mg in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75-150 mg) (Intervention)
- für die Patientenpopulation (Zulassungspopulation)

Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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. 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.“

- basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen)
- im Vergleich zu niedrigdosierter ASS (75-175 mg) (zweckmäßige Vergleichstherapie)
- in Bezug auf folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (patientenrelevante Endpunkte)
 - Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit
 - Morbidität
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Instabile Angina pectoris

- Transitorische ischämische Attacke
 - Dringende Koronarrevaskularisation
 - Stentthrombose
 - Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“
 - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Blutungen
 - Dyspnoe
 - Gicht
 - Bradyarrhythmie
 - Renale unerwünschte Ereignisse

zu bewerten?

Aus der systematischen Informationsbeschaffung konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, aus denen sich Ergebnisse der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ableiten lassen (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Datenquellen

Bei der systematischen Informationsbeschaffung (Studien des pharmazeutischen Unternehmers, Recherche in bibliographischen Datenbanken, Recherche in Studienregistern) wurden unter Berücksichtigung vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien randomisierte kontrollierte Studien (RCT) identifiziert. Die Selektion relevanter Studien erfolgte von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

| Einschlusskriterium | | Ausschlusskriterium |
|----------------------------|---|---|
| E1: Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden 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 bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden.“ [1] | A1: Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt |
| E2: Intervention | Ticagrelor 60 mg in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75-150 mg) | A2: Intervention (E2) nicht erfüllt |
| E3: Vergleichstherapie | Niedrigdosierte ASS-Monotherapie (75-175 mg) | A3: Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt |
| E4: Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.1 bzw. 4.2.5.2) | A4: Endpunkte (E4) nicht erfüllt |
| E5: Studientyp | RCT | A5: Studientyp (E5) nicht erfüllt |
| E6: Studiendauer | Mindestens ein Jahr | A6: Studiendauer (E6) nicht erfüllt |

| Einschlusskriterium | | Ausschlusskriterium |
|--|--|---|
| E7: Publikationstyp | <ul style="list-style-type: none"> Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u.a. narrative Reviews, Notes); Vollpublikation oder Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, nicht ausschließlich Abstract, Conference Abstract o.ä. | A7: Publikationstyp (E7) nicht erfüllt |
| ASS: Acetylsalicylsäure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | |

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt unter Verwendung der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT wird anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards vorgenommen. Zur Beschreibung der in dieser Nutzenbewertung betrachteten Patientenpopulation werden die in der eingeschlossenen Studie genannten Patientencharakteristika herangezogen. Zur Validierung der Ergebnisse einiger patientenrelevanter Endpunkte werden Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Für alle zur Nutzenbewertung und der Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Berücksichtigt wurden die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie a priori-definierten Subgruppen sowie weitere relevante Subgruppenmerkmale, die sich aus dem G-BA Beratungsgespräch und dem Zulassungsprozess von Ticagrelor 60 mg ergeben haben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde in der systematischen Informationsbeschaffung die PEGASUS-TIMI 54-Studie identifiziert. Die PEGASUS-TIMI 54-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie, die in 31 Ländern und 1.161 Studienzentren durchgeführt wurde. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die 1-3 Jahre vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt erlitten hatten, mindestens 50 Jahre alt waren und mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: Alter \geq 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, zweiter vorangegangener MI in der Anamnese, Mehrgefäß-KHK und/oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu 90 mg Ticagrelor 2-mal täglich, 60 mg Ticagrelor 2-mal täglich oder Placebo 2-mal täglich randomisiert. Alle Patienten erhielten zusätzlich zu Ticagrelor oder Placebo ASS in einer Dosis zwischen 75 und

150 mg. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm Ticagrelor 2-mal täglich 60 mg und der Placebo-Arm („ASS-Monotherapie“) relevant.

Der primäre Studienendpunkt war ein Kombinationsendpunkt bestehend aus den Ereignissen „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ oder „nicht-tödlicher Schlaganfall“. Sekundäre Endpunkte waren „kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“. Der Endpunkt „Schwere Blutung (TIMI)“ war primärer Sicherheitsendpunkt der PEGASUS-TIMI 54-Studie. Ein zentrales klinisches Endpunktkomitee (CEC), deren Mitglieder bezüglich der Studienmedikation verblindet waren, adjudizierte sowohl die Ereignisse der Wirksamkeitsendpunkte, als auch die in der Studie aufgetretenen Blutungsereignisse. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der Zulassungspopulation relevant. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Zulassungspopulation wird in Tabelle 4-2 präsentiert.

Tabelle 4-2: Ergebnisübersicht (zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie)

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert) |
|--|---|
| Mortalität | |
| Gesamtmortalität | HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018 |
| Kardiovaskulärer Tod | HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004 |
| Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028 |
| Morbidität | |
| Myokardinfarkt | HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041 |
| Schlaganfall | HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058 |
| Instabile Angina pectoris | HR: 1,10 [0,66; 1,82]; p=0,714 |
| Transitorische ischämische Attacke | HR: 0,66 [0,30; 1,48]; p=0,315 |
| Dringende Koronarrevaskularisation | HR: 0,81 [0,56; 1,19]; p=0,282 |
| Stentthrombose | HR: 0,77 [0,49; 1,21]; p=0,256 |
| Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | HR: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,001 |
| EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) ^a | Keine statistisch signifikanten Unterschiede |
| Nebenwirkungen | |
| Unerwünschte Ereignisse | RR: 1,09 [1,06; 1,12]; p<0,001 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR: 1,00 [0,93; 1,08]; p=0,963 |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | RR: 1,94 [1,73; 2,16]; p<0,001 |
| Blutungen | |
| Schwere Blutung (TIMI) | HR: 2,36 [1,65; 3,39]; p<0,001 |
| davon gastrointestinale Blutung (Anteil Patienten) | 46 % vs. 26 % |
| Fatale Blutung | HR: 0,88 [0,37; 2,13]; p=0,783 |
| Intrakranielle Blutung | HR: 1,38 [0,74; 2,55]; p=0,309 |
| Andere schwere Blutung (TIMI) | HR: 3,87 [2,33; 6,43]; p<0,001 |
| Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | HR: 2,62 [1,93; 3,56]; p<0,001 |
| Dyspnoe | RR: 2,42 [2,13; 2,75]; p<0,001 |
| Gicht | RR: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,044 |
| Bradyarrhythmie | RR: 1,21 [0,90; 1,62]; p=0,199 |
| <p>a: Der EQ-5D wurde in der PEGASUS-TIMI 54-Studie zur Erfassung von Daten für gesundheitsökonomische Analysen eingesetzt. Die VAS des EQ-5D wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzanalyse dargestellt. Für diesen Endpunkt erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Fett markiert: statistisch signifikant</p> | |

Mortalität

Gesamt mortalität

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Gesamt mortalität“ (HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018). Das relative Mortalitätsrisiko wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 20 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben innerhalb von 36 Monaten 5,4 % der Patienten, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 4,4 % der Patienten verstarben (-1 %).

Kardiovaskulärer Tod

Es zeigte sich zudem ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod“ (HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004). Die kardiovaskuläre Mortalität wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 29 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 3,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 2,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstarben (-1 %).

Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit

Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ (HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028). Die Mortalität aufgrund koronarer Herzkrankheit wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg um 28 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 2,1 % der Patienten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 1,6 % der Patienten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit verstarben (-0,5 %).

Morbidität

Myokardinfarkt

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie beim Endpunkt „Myokardinfarkt“ (HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041). Das relative Risiko für einen Myokardinfarkt wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 17 % reduziert (absolut: 4,8 % vs. 5,6 %; -0,8 %).

Die beobachteten Myokardinfarkte waren durchweg patientenrelevant: Stumme Myokardinfarkte (ausschließlich post-hoc anhand von EKG und/oder Bildgebung

diagnostiziert) oder CABG-assoziierte Myokardinfarkte (Typ 5, Anstieg kardialer Biomarker nach CABG) wurden nicht berichtet, PCI-assoziierte Myokardinfarkte (Typ 4a, Anstieg kardialer Biomarker nach PCI) gab es nur bei einem Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS und zwei Patienten unter ASS-Monotherapie.

Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall

Zusätzlich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie beim Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ beobachtet (HR: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,001). Das relative Risiko für ein Ereignis des Kombinationsendpunktes wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 20 % gesenkt (absolut: 7,9 % vs. 9,6; -1,7 %).

Weitere Morbiditätsendpunkte

Bei den weiteren untersuchten Endpunkten der Kategorie „Morbidität“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Endpunkte „Schlaganfall“ (HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058), „Transitorische Ischämische Attacke“ (HR: 0,66 [0,30; 1,48]; p=0,315), „Dringende Koronarrevaskularisation“ (HR: 0,81 [0,56; 1,19]; p=0,282) und „Stentthrombose“ (HR: 0,77 [0,49; 1,21]; p=0,256) wurden jedoch deutliche Trends zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS beobachtet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,09 [1,06; 1,12]; p<0,001) und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,94 [1,73; 2,16]; p<0,001), „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ traten mit Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie vergleichbar häufig auf (RR: 1,00 [0,93; 1,08]; p=0,963).

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse unter Ticagrelor 60 mg + ASS als duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie war erwartungsgemäß höher als unter ASS-Monotherapie. Nicht alle UE waren patientenrelevant (z.B. Laborwertveränderungen). Den Schweregrad der UE, die in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe zum Therapieabbruch führten, stuften die Prüfarzte meist als mild (37 %) oder moderat (53 %) ein.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass identische Ereignisse unter „Unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

doppelt gezählt wurden und dass die SUE-Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war.

Blutungen

Blutungen traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie statistisch signifikant häufiger auf („Schwere Blutung (TIMI)“ (HR: 2,36 [1,65; 3,39]; $p < 0,001$); „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“ (HR: 2,62 [1,93; 3,56]; $p < 0,001$)). Insgesamt ereigneten sich „schwere Blutungen (TIMI)“ selten (Ticagrelor 60 mg + ASS: 2,5 % der Patienten; ASS-Monotherapie: 1,1 % der Patienten). Dies entspricht einer Differenz von 1,4 % über einen Zeitraum von 3 Jahren, bzw. rechnerisch 0,47 % pro Jahr.

Die schwerwiegendsten Blutungsereignisse, tödliche und intrakranielle Blutungen, waren sehr selten und hatten unter Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie eine vergleichbare Inzidenz. Die meisten Patienten mit „schweren Blutungen (TIMI)“ (circa 60 %) setzten die Studienbehandlung fort.

Die erhöhte Blutungsrate unter Ticagrelor 60 mg + ASS sollte vor dem Hintergrund des um 20 %, 29 % und 28 % niedrigeren Risikos für „Gesamtmortalität“, „kardiovaskulären Tod“ bzw. „KHK-Tod“ interpretiert werden.

Dyspnoe

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Dyspnoe“ (RR: 2,42 [2,13; 2,75]; $p < 0,001$). Dyspnoen waren in der Regel benigne, reversible und insbesondere bei Therapiebeginn auftretende unerwünschte Ereignisse. Den Schweregrad stufen die Prüfärzte meist als mild (61 %) oder moderat (34 %) ein. Bei < 5 % der Patienten wurden schwere Dyspnoen beobachtet. Schwerwiegende Dyspnoen (SUE) traten äußerst selten auf (Ticagrelor 60 mg + ASS: 0,4 % der Patienten; ASS-Monotherapie: 0,1 % der Patienten).

Die nach Tag 180 beobachteten Dyspnoen (227 Patienten der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und 178 Patienten der ASS-Monotherapie-Gruppe) standen vermutlich zum überwiegenden Teil in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, sondern lassen sich mit größerer Wahrscheinlichkeit auf in dieser Population häufige Begleiterkrankungen wie beginnende Herzinsuffizienz oder Atemwegserkrankungen zurückführen.

Gicht/Bradyarrhythmie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie für den Endpunkt „Gicht“ (RR: 1,42 [1,01; 2,00]; $p = 0,044$). Der Unterschied war jedoch nur knapp statistisch signifikant, und Gicht-UE waren insgesamt selten (Ticagrelor 60 mg + ASS: 1,5 % der Patienten; ASS-

Monotherapie: 1,0 % der Patienten). Den Schweregrad stuften die Prüfarzte hauptsächlich als mild (53 %) oder moderat (45 %) ein.

Gicht-UE führten lediglich bei einem Patienten in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und vier Patienten in der ASS-Monotherapie-Gruppe innerhalb eines Tages nach Auftreten zu einer vorläufigen Unterbrechung der Therapie. Permanente Therapieabbrüche aufgrund von Gicht-UE erfolgten in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe bei keinem Patienten und in der ASS-Monotherapie-Gruppe bei drei Patienten.

Gicht-SUE traten mit Ticagrelor 60 mg + ASS nicht auf. In der ASS-Monotherapie-Gruppe wurde ein Gicht-SUE berichtet.

Für Bradyarrhythmie-assoziierte UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Subgruppenanalysen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden umfangreiche Subgruppenanalysen präsentiert. Eine gewisse Anzahl von Belegen oder Hinweisen für Effektmodifikationen ist deshalb schon aus rein statistischen Erwägungen zu erwarten. Insgesamt zeigten sich keine konsistenten Effekte in einzelnen Subgruppen über die relevanten Endpunkte hinweg.

In der Gesamtsicht lässt sich schlussfolgern, dass die in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte auch in den untersuchten Subgruppen zu erwarten sind. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In Tabelle 4-3 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS-Monotherapie auf Endpunktebene dargestellt. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens folgt den Anforderungen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) §5 Abs. 7. Aufgrund der besonderen Größe und Güte der PEGASUS-TIMI 54-Studie wird die Aussagesicherheit der in diesem Nutzendossier präsentierten Ergebnisse als Beleg eingestuft.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert) | Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: „Beleg“) |
|--|--|---|
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität | HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018 | Erheblicher Zusatznutzen |
| Kardiovaskulärer Tod | HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004 | |
| Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028 | |
| Morbidität | | |
| Myokardinfarkt | HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041 | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| Schlaganfall | HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Instabile Angina pectoris | HR: 1,10 [0,66; 1,82]; p=0,714 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Transitorische ischämische Attacke | HR: 0,66 [0,30; 1,48]; p=0,315 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Dringende Koronarrevaskularisation | HR: 0,81 [0,56; 1,19]; p=0,282 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Stentthrombose | HR: 0,77 [0,49; 1,21]; p=0,256 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | HR: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,001 | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) ^a | Keine statistisch signifikanten Unterschiede | - |
| Nebenwirkungen | | |
| Unerwünschte Ereignisse | RR: 1,09 [1,06; 1,12]; p<0,001 | Kein höheres Risiko belegbar ^b |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR: 1,00 [0,93; 1,08]; p=0,963 | Kein höheres Risiko belegbar |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | RR: 1,94 [1,73; 2,16]; p<0,001 | Höheres Risiko (Ausmaß: gering) |
| Blutungen | | Höheres Risiko (Ausmaß: gering) |
| Schwere Blutung (TIMI) davon gastrointestinale Blutung (Anteil Patienten) | HR: 2,36 [1,65; 3,39]; p<0,001 46 % vs. 26 % | |
| Fatale Blutung | HR: 0,88 [0,37; 2,13]; p=0,783 | |
| Intrakranielle Blutung | HR: 1,38 [0,74; 2,55]; p=0,309 | |
| Andere schwere Blutung (TIMI) | HR: 3,87 [2,33; 6,43]; p<0,001 | |
| Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | HR: 2,62 [1,93; 3,56]; p<0,001 | |
| Dyspnoe | RR: 2,42 [2,13; 2,75]; p<0,001 | Höheres Risiko (Ausmaß: gering) |
| Gicht | RR: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,044 | Kein höheres Risiko belegbar ^b |
| Bradyarrhythmie | RR: 1,21 [0,90; 1,62]; p=0,199 | Kein höheres Risiko belegbar |

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert) | Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: „Beleg“) |
|--|--|---|
| <p>a: Der EQ-5D wurde in der PEGASUS-Studie zur Erfassung von Daten für gesundheitsökonomische Analysen eingesetzt. Die VAS des EQ-5D wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzanalyse dargestellt. Für diesen Endpunkt erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>b: Aufgrund des geringen Ausmaßes des Effekts und der eingeschränkten Patientenrelevanz; siehe hierzu Ausführungen unterhalb dieser Tabelle</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | |

In der Gesamtschau ergeben sich für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ASS-Monotherapie, bei der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Patientenpopulation (zulassungskonforme Population) folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die Reduktion des Mortalitätsrisikos stellt zweifellos den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt dar. In einer allgemein als relativ stabil betrachteten Patientenpopulation reduzierte Ticagrelor 60 mg + ASS die Mortalität relativ um 20 % (HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018) und absolut um 1 % im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie (ASS-Monotherapie) (4,4 % vs. 5,4 %). Dies bedeutet für die GKV-Zielpopulation (etwa 100.000 Patienten pro Jahr) eine Vermeidung von 1.000 Sterbefällen innerhalb von 3 Jahren. Die Reduktion der Gesamtmortalität lässt sich in besonderer Weise auf die Reduktion der krankheitsspezifischen kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004; absolut: 2,6 % vs. 3,6 %; -1 %) und der krankheitsspezifischen KHK-Mortalität (HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028; absolut: 1,6 % vs. 2,1 %; -0,5 %) zurückführen.

Die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität (Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“) spiegelt sich in voller Höhe in der Reduktion der Gesamtmortalität (Endpunkt „Gesamtmortalität“) wider. Die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität wird also nicht durch eine Erhöhung der Mortalität an anderer Stelle aufgehoben.

Ticagrelor 60 mg + ASS zeigte somit für alle drei untersuchten Mortalitätsendpunkte konsistent einen signifikanten Vorteil gegenüber der zVT. Der Überlebensvorteil vergrößerte sich sogar mit zunehmender Behandlungsdauer. Wegen der chronischen Natur der Erkrankung und dem zugrunde liegenden hohen Risiko, ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Folgeereignis zu erleiden, stellt die längerfristige, über die gesamte 3-jährige Studiendauer anhaltende Reduktion des Mortalitätsrisikos eine erhebliche und klinisch relevante Verbesserung gegenüber der bisherigen Standardtherapie (zVT, ASS-Monotherapie) dar.

Die durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS erzielte relative Reduktion des allgemeinen Mortalität sowie der spezifischen kardiovaskulären und KHK-bezogenen Mortalität in Höhe von 20 %, 29 % respektive 28 % stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS-Monotherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer dar. Hieraus ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich Mortalität.

Die gemeinsame Betrachtung der Mortalitäts-Endpunkte ergibt einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie.

Morbidität

Ticagrelor 60 mg + ASS war mit signifikant weniger Myokardinfarkten assoziiert als eine ASS-Monotherapie (HR: 0,83 [0,70; 0,99]; $p=0,041$). Das Risiko für einen Myokardinfarkt wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 17 % reduziert.

Myokardinfarkte sind für die Betroffenen schwerwiegende, akut lebensbedrohliche Ereignisse, die mit hoher Mortalität und hoher kardiovaskulärer Folgeereignisrate assoziiert sind. Typischerweise gehen sie mit schwerer Symptomatik (retrosternales Druckgefühl mit thorakalem Schmerz, Angst, Schwäche, Vernichtungsgefühle bis zur Bewusstlosigkeit) einher. Eine weitere mögliche Folge stellt die Entwicklung einer Herzinsuffizienz dar.

Die Ereignisraten weiterer in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossener schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse bzw. Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ (Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken, dringende Koronarrevaskularisation sowie Stentthrombosen) wurden durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie numerisch reduziert.

Beim Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie (HR: 0,80 [0,70; 0,91]; $p=0,001$). Die Robustheit des Ergebnisses dieses Kombinationsendpunkts wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mit Ticagrelor 60 mg + ASS erzielte Reduktion der Risiken für Myokardinfarkte und für Ereignisse des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (derzeitige Standardtherapie mit niedrigdosierter ASS als Monotherapie) bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Hieraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich Morbidität.

Die gemeinsame Betrachtung der Morbiditäts-Endpunkte ergibt einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie.

Nebenwirkungen

UE/SUE/Therapieabbruch aufgrund UE

Unerwünschte Ereignisse traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS als DAPT erwartungsgemäß etwas häufiger auf als unter zVT (RR: 1,09 [1,06; 1,12]; $p < 0,001$). Da jedoch die Effektstärke nur geringfügig ist und die hier betrachteten Symptome als nicht schwerwiegend eingestuft werden können, lässt sich gemäß AM-NutzenV **kein höheres Risiko** für UE insgesamt ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden mit Ticagrelor 60 mg + ASS in vergleichbarer Häufigkeit wie mit ASS-Monotherapie beobachtet (RR: 1,00 [0,93; 1,08]; $p = 0,963$). Aus der AM-NutzenV leitet sich somit für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie **kein höheres Risiko** für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ab.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Ticagrelor 60 mg + ASS statistisch signifikant häufiger (RR: 1,94 [1,73; 2,16]; $p < 0,001$). Den Schweregrad der UE, die zum Therapieabbruch führten, stuften die Prüferärzte hauptsächlich als mild oder moderat ein. Aufgrund der mit Blick auf die AM-NutzenV nicht schwerwiegenden Natur dieses Endpunktes wird das festgestellte Ausmaß des **höheren Risikos**, die Behandlung vorzeitig wegen UE abzubrechen, auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse als **gering** eingestuft.

Blutungen

Die DAPT mit Ticagrelor 60 mg + ASS war mit signifikant mehr Blutungen assoziiert als eine ASS-Monotherapie („schwere Blutung (TIMI)“: HR: 2,36 [1,65; 3,39]; $p < 0,001$; „schwere oder leichte Blutung (TIMI)“: HR: 2,62 [1,93; 3,56]; $p < 0,001$). Blutungen mit besonders schwerem Ausgang und intrakranielle Blutungen traten jedoch sehr selten und in beiden Gruppen mit vergleichbarer Inzidenz auf. Die höhere Zahl von Blutungen führte zudem zu keiner höheren SUE-Gesamtrate. Die meisten schweren Blutungen waren gut beherrsch- und behandelbar (z.B. gastrointestinale Blutungen), verursachten keine irreversiblen Schäden und die Mehrzahl der Patienten setzte die Studienbehandlung nach einer schweren Blutung (TIMI) fort.

Wegen des grundsätzlich schwerwiegenden Charakters „schwerer Blutungen (TIMI)“ und der Effektstärke wird das höhere Risiko zunächst als beträchtlich eingestuft. Allerdings liegt kein höheres Risiko für tödliches Outcome oder irreversible Schäden vor. Schwere Blutungen waren insgesamt selten, meist gut beherrsch- und behandelbar und führten zu keiner höheren SUE-Gesamtrate. Da die Fachinformation außerdem konkrete Warnungen und Empfehlungen für die Behandlung enthält, wird das Ausmaß des **höheren Risikos** für die Patienten in der Gesamtabwägung als **gering** eingestuft.

Dyspnoe

Dyspnoen traten mit Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie signifikant häufiger auf (RR: 2,42 [2,13; 2,75]; $p < 0,001$). Der Schweregrad der überwiegenden Zahl der Dyspnoen war mild oder moderat. Schwerwiegende Dyspnoen traten mit Ticagrelor + ASS oder ASS-Monotherapie äußerst selten auf (0,4 % versus 0,1 %). Die unter Ticagrelor 60 mg + ASS beobachteten Dyspnoen waren in der Regel benigne und wurden oft zu Studienbeginn beobachtet. Zudem verneinten die Prüferärzte bei etwa einem Drittel aller Dyspnoe-UE unter Ticagrelor 60 mg + ASS einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Folglich wird Dyspnoe mit Blick auf die AM-NutzenV als nicht schwerwiegende Nebenwirkung klassifiziert und das Ausmaß des **höheren Risikos**, eine Dyspnoe zu erleiden, auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse als **gering** eingestuft.

Gicht

Gicht-UE traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich ASS-Monotherapie vermehrt auf (RR: 1,42 [1,01; 2,00]; $p = 0,044$). Gicht-assoziierte UE waren selten (Ticagrelor 60 mg + ASS: 1,5 %; ASS-Monotherapie: 1,0 %) und hatten meist einen milden oder moderaten Schweregrad. Gicht-assoziierte SUE entwickelte je Studienarm nur je ein Patient. Die Symptome waren fast immer nicht schwerwiegend, und die Effektstärke kann als geringfügig eingestuft werden. Daher lässt sich gemäß AM-NutzenV **kein erhöhtes Risiko** für den Endpunkt „Gicht“ ableiten.

Bradyarrhythmie

Für Bradyarrhythmie-assoziierte UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und der zVT ASS-Monotherapie. Aus der AM-NutzenV leitet sich für den Endpunkt „Bradyarrhythmie“ für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie **kein höheres Risiko** ab.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkt-Kategorie „Nebenwirkungen“ ein **Beleg** für ein **höheres Risiko geringen Ausmaßes** wegen häufigeren Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, dem vermehrten Auftreten von schweren Blutungen und der höheren Inzidenz von Dyspnoen.

Fazit

Aus der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen PEGASUS-TIMI 54-Studie können aufgrund der besonderen Studienqualität und -größe sowie der Validität der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte Belege für einen Zusatznutzen von Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ASS-Monotherapie, abgeleitet werden. Da die betrachtete Patientenpopulation ein hohes kardiovaskuläres Ereignisrisiko aufweist, kommen der Vermeidung schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse und der

Reduktion des (kardiovaskulären und KHK-assoziierten) Mortalitätsrisikos besondere Bedeutung zu.

Die Gesamtabwägung von Nutzen und Risiken ergibt, unter Berücksichtigung der Schwere der manifestierten atherosklerotischen Erkrankung bei der hier adressierten Hochrisiko-Population mit einem besonders hohen Ausgangsrisiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse, einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur zVT, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens handelt.

Der Zusatznutzen ergibt sich aus der nachhaltigen und deutlichen Reduktion der allgemeinen und krankheitsspezifischen (kardiovaskulären und KHK-bezogenen) Mortalität sowie der Vermeidung von Myokardinfarkten. Die klinische Relevanz dieser positiven Effekte von Ticagrelor 60 mg + ASS überwiegt die potenziellen Risiken durch unerwünschte Ereignisse (Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere Blutungen und Dyspnoe), die in der Regel gut beherrschbar und in der Fachinformation durch entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen konkret adressiert sind, deutlich.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens

- für Ticagrelor 60 mg in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75-150 mg) (Intervention)
- für die Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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. 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.“ [1]¹

- basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen)
- im Vergleich zu niedrigdosierter ASS (75-175 mg) (zweckmäßige Vergleichstherapie)
- in Bezug auf folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (patientenrelevante Endpunkte)
 - Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit
 - Morbidität
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Instabile Angina pectoris
 - Transitorische ischämische Attacke
 - Dringende Koronarrevaskularisation
 - Stentthrombose
 - Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“
 - EQ-5D VAS
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse

¹ Die Kurzform für diese ausführliche Formulierung des in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiets lautet: „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.“

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Blutungen
- Dyspnoe
- Gicht
- Bradyarrhythmie
- Renale unerwünschte Ereignisse

zu bewerten?

Bezüglich der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen PEGASUS-TIMI 54-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) der Endpunkt „EQ-5D“, bestehend aus dem Index-Wert und der VAS (Visuelle Analogskala), analysiert. Der „EQ-5D“ wurde im Rahmen der PEGASUS-TIMI 54-Studie zur Generierung von Daten für gesundheitsökonomische Modelle eingesetzt und nicht, um Daten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit hieraus abzuleiten.

Der „EQ-5D Index-Wert“ wird vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als Nutzwert interpretiert und daher nicht berücksichtigt (siehe z.B. [2]). Die „EQ-5D VAS“ bildet dagegen den derzeitigen patientenberichteten Gesundheitszustand ab. Daher wird die „EQ-5D VAS“ unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ als Zusatzanalyse in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Aus der systematischen Informationsbeschaffung konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, aus denen sich Ergebnisse aus der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ableiten lassen (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es galten folgende Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung:

Patientenpopulation

Die folgende in der Fachinformation von Ticagrelor 60 mg definierte Patientenpopulation wurde berücksichtigt:

Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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. 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.“ [1]

Ein hohes Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses wird insbesondere durch die folgenden Risikofaktoren bestimmt [1]:

- Alter \geq 65 Jahre,
- Medikationsbedürftiger Diabetes mellitus
- Zweiter vorangegangener MI,
- Mehrgefäß-KHK
- Chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung

Intervention

Ticagrelor 60 mg in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75-150 mg) war die zu prüfende Intervention [1].

Vergleichstherapie

Eine niedrigdosierte ASS-Monotherapie (75-175 mg) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht der Ansicht des pU und des G-BA [3].

Endpunkte

Die einzuschließenden Studien sollten gemäß AM-NutzenV [4] und IQWiG-Methodenpapier [5] mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.1 bzw. 4.2.5.2) untersucht haben.

Studientyp

Es wurden nur RCT betrachtet, da sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der höchsten Ergebnissicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft.

Studiendauer

Gemäß den Empfehlungen der EMA für die Durchführung klinischer Studien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen [6] wurde eine Mindeststudiendauer von einem Jahr gewählt.

Publikationstyp

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u.a. narrative Reviews, Notes) wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-4 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung zusammen.

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

| Einschlusskriterium | | Ausschlusskriterium |
|----------------------------|---|---|
| E1: Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden 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 bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden.“ [1] | A1: Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt |
| E2: Intervention | Ticagrelor 60 mg in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75-150 mg) | A2: Intervention (E2) nicht erfüllt |
| E3: Vergleichstherapie | Niedrigdosierte ASS-Monotherapie (75-175 mg) | A3: Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt |
| E4: Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.1 bzw. 4.2.5.2) | A4: Endpunkte (E4) nicht erfüllt |
| E5: Studientyp | RCT | A5: Studientyp (E5) nicht erfüllt |
| E6: Studiendauer | Mindestens ein Jahr | A6: Studiendauer (E6) nicht erfüllt |
| E7: | <ul style="list-style-type: none"> Keine Mehrfachpublikationen ohne | A7: |

| Einschlusskriterium | | Ausschlusskriterium |
|--|--|------------------------------------|
| Publikationstyp | relevante Zusatzinformationen (u.a. narrative Reviews, Notes); <ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, nicht ausschließlich Abstract, Conference Abstract o.ä. | Publikationstyp (E7) nicht erfüllt |
| ASS: Acetylsalicylsäure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | |

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“

Die Recherchen wurden in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils angepassten Suchstrategie durchgeführt (Datum der Recherche: 12. Januar 2016). Die Suchstrategien wurden in einheitliche Blöcke gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle validierte Filter [7, 8] verwendet. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich Publikationszeitraum und Sprache.

Alle Suchstrategien zur bibliographischen Literaturrecherche wurden in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register
- PharmNet.Bund
- ICTRP Search Portal

Die Recherchen wurden in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils angepassten Suchstrategie durchgeführt (Datum der Recherche: 13. Januar 2016). Es wurden

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es erfolgten keine generellen Einschränkungen bei der Recherche.

Alle Suchstrategien zur Suche in Studienregistern wurden in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In den Ergebnissen der Recherchen bezüglich der Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden zunächst Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X6) identifiziert und anschließend manuell nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik. Die Beschreibung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene wurde in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Dazu wurden die Checkliste [9] sowie weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [10] herangezogen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der in dieser Nutzenbewertung betrachteten Patientenpopulation wurden die in Tabelle 4-13 (Seite 75) genannten Patientencharakteristika herangezogen. Es handelt sich hierbei um die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie dokumentierten demographischen und relevanten klinischen Patientencharakteristika [11].

- Alter, Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnie
- Gewicht, Gewichtsklasse
- BMI, BMI-Klasse
- Region
- >1 MI in Vorgeschichte
- Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung
- Art des MI
- Diabetes mellitus
- Mehrgefäß-KHK
- Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60 ml/min)
- PCI in der Anamnese
- Koronarstent-Implantation in der Anamnese
- Art des Stents
- Angina pectoris in der Anamnese
- Raucher zum Zeitpunkt der Rekrutierung
- Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern
- ASS-Dosierung bei Randomisierung

Patientenrelevante Endpunkte

Nachfolgend werden die zur Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz und Operationalisierung/Validität beschrieben:

Mortalität

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz: Die Verlängerung des Überlebens (hier die Senkung der Gesamtmortalität) ist aus Patientensicht zweifellos der wichtigste Endpunkt. Auch die AM-NutzenV hebt die Patientenrelevanz dieses Endpunkts hervor [4]. Aus Patientensicht stellt das Mortalitätsrisiko zudem das wichtigste Entscheidungskriterium bei der Wahl der längerfristigen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie nach einem Myokardinfarkt dar [12].

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als Anzahl der aufgetretenen Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert (weitere Details siehe Tabelle 4-19). Aufgetretene Todesfälle wurden in der PEGASUS-TIMI 54-Studie grundsätzlich verlässlich, unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunderheber, erfasst. In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden PEGASUS-TIMI 54-Studie wurden alle Todesfälle bzgl. ihrer Ursachen von einem unabhängigen und verblindeten CEC (Klinisches Endpunktkomitee) bewertet. Daher ist dieser Endpunkt als valide zu betrachten.

Kardiovaskulärer Tod

Patientenrelevanz: Die Verlängerung des Überlebens (hier die Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität) ist aus Patientensicht der wichtigste Endpunkt. Der Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen ist in Deutschland [13] und weltweit [14] die häufigste Todesursache. Insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, wie der hier betrachteten Zielpopulation („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“), stellt die kardiovaskuläre Mortalität einen höchst bedeutsamen Endpunkt dar, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende atherothrombotische Folgeereignisse haben, die zum Tod führen können. Weiterhin handelt es sich um einen etablierten Mortalitätsendpunkt, der in zahlreichen klinischen Studien erhoben wurde, um die kardiovaskulären Effekte (Wirksamkeit und Sicherheit) zahlreicher Wirkstoffe zu bewerten. Dieser Endpunkt wurde zudem bereits in der ersten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor durch den G-BA bzw. das IQWiG berücksichtigt [15, 16]. Dieser Endpunkt ist aus den vorstehenden Argumenten als patientenrelevant zu betrachten.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als alle Todesfälle aufgrund einer kardiovaskulären Ursache oder Todesfälle ohne eindeutigen Nachweis einer nicht-kardiovaskulären Ursache operationalisiert (weitere Details siehe Tabelle 4-22). Aufgetretene Todesfälle wurden grundsätzlich verlässlich, unabhängig von subjektiven Einschätzungen

durch Patienten oder andere Befunderheber, erfasst. In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden PEGASUS-TIMI 54-Studie wurden alle Todesfälle bezüglich ihrer Ursachen von einem unabhängigen und verblindeten CEC bewertet. Daher ist dieser Endpunkt als valide zu betrachten.

Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit (KHK)

Patientenrelevanz: „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ stellt aus Patientensicht einen weiteren wichtigen Endpunkt zur Abbildung der krankheitsspezifischen Mortalität dar. Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren wie in der PEGASUS-TIMI 54-Studie haben ein hohes Risiko für schwerwiegende atherothrombotische Folgeereignisse. Ein Myokardinfarkt (akute Manifestation der KHK) geht grundsätzlich mit einer auch langfristig erhöhten Mortalität einher (s. Modul 3, Kapitel 3.2.1). Daher stellt die Reduktion der Todesfälle aufgrund koronarer Herzkrankheit einen aus Patientensicht direkt mit der Grunderkrankung verbundenen und relevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als plötzlicher Herztod, Tod aufgrund eines akuten MI und Tod aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen, die sekundär zu einer Koronarrevaskularisation sind, operationalisiert (weitere Details siehe Tabelle 4-25). Aufgetretene Todesfälle wurden grundsätzlich verlässlich, unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunderheber, erfasst. In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden PEGASUS-TIMI 54-Studie wurden alle Todesfälle bezüglich ihrer Ursachen von einem unabhängigen und verblindeten CEC bewertet. Daher ist dieser Endpunkt als valide zu betrachten.

Morbidität

Myokardinfarkt

Patientenrelevanz: Ein Myokardinfarkt ist ein schwerwiegendes patientenrelevantes Ereignis. Myokardinfarkte sind unmittelbar lebensbedrohlich [17], gehen typischerweise mit einer Symptomatik (retrosternales Druckgefühl mit thorakalem Schmerz und Schmerzen, die in den linken Arm, zwischen die Schulterblätter, in den Unterkiefer, den Hals oder Oberbauch ausstrahlen) einher und führen zum irreversiblen Untergang von Herzmuskelzellen mit konsekutiver kardialer Funktionseinschränkung. Zudem können ein beklemmendes Engegefühl im Brustbereich sowie heftiger Druck oder Brennen im Brustkorb auftreten. Weitere häufige Myokardinfarkt-Symptome sind Angst, Schwäche und Vernichtungsgefühl bis hin zur Bewusstlosigkeit sowie Schweißausbruch, Atemnot, Übelkeit und manchmal Erbrechen [18, 19]. Eine weitere mögliche Folge des Myokardinfarkts ist die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (z.B. aufgrund einer reduzierten Ejektionsfraktion als Folge des Untergangs von Herzmuskelzellen und/oder Remodelling) [17, 19].

Die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie dokumentierten Myokardinfarkte waren durchweg in hohem Maße patientenrelevant. Die Patienten erhielten zu Beginn der Studie weder eine

interventionelle Therapie (z.B. PCI) noch wurden sie intensivmedizinisch, inkl. regelmäßiger Bestimmungen kardialer Biomarker, überwacht. Stattdessen wurden die Patienten in stabilem Zustand rekrutiert, von Anfang an ambulant beobachtet und nur in Zusammenhang mit akuten Ereignissen (die dann als Endpunkt adjudiziert wurden und aufgrund von Verlauf und Symptomatik patientenrelevant waren) stationär behandelt. Sowohl die studienbezogenen als auch eventuelle weitere medizinische Interventionen orientierten sich an den Standards für die Behandlung von Patienten mit > 1 Jahr zurückliegendem Myokardinfarkt.

Diese Vorgehensweise hatte direkte Auswirkungen auf die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie als Endpunkt-Ereignis dokumentierten Myokardinfarkte. Aufgrund des Studiendesigns (keine Akutereignis, keine PCI zu Studienbeginn) waren aus methodischen Gründen kaum PCI-assoziierte Myokardinfarkte (Typ 4a, Enzymanstieg nach PCI) zu erwarten. Stattdessen wurden in der Regel Myokardinfarkte ambulanter Patienten erfasst, die akut und notfallmäßig versorgt werden müssen und deshalb in hohem Maße patientenrelevant sind.

Das spiegelt sich in den Ergebnissen der PEGASUS-TIMI 54-Studie wider [20]. Der Endpunkt Myokardinfarkt und der primäre Studienendpunkt („Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“) enthalten keine stummen Myokardinfarkte (Myokardinfarktdiagnosen basierend auf Bildgebung oder EKG-Befunden „alter“ lange zurückliegender Infarkte, die akut vom Patienten nicht bemerkt wurden).

Myokardinfarkte vom Typ 4a (Troponin-Anstieg nach PCI) wurden in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und in der ASS-Monotherapie-Gruppe lediglich bei 1 bzw. 2 Patienten beobachtet. Die Mehrzahl der erfassten Infarkte wurde dem Typ 1 (spontane Ischämie-bezogene MI aufgrund eines primären koronaren Ereignisses) zugeordnet. Die Patientenrelevanz von Myokardinfarkten vom Typ 2 (sekundäre Infarkte aufgrund ischämischer Imbalance), Typ 3 (MI, die zum Tode führen, wobei keine Biomarker verfügbar waren) und 4b (gesicherte Stentthrombosen nachgewiesen durch Koronarangiographie oder bei der Autopsie) ist ebenso aufgrund der Definitionen als gesichert anzusehen. Myokardinfarkte vom Typ 5 (nach CABG) wurden in der PEGASUS-TIMI 54-Studie nicht beobachtet.

Die Patientenrelevanz der in der PEGASUS-TIMI 54-Studie dokumentierten Myokardinfarkte kann deshalb als gesichert gelten.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist gemäß der universellen MI-Definition relevanter Fachgesellschaften definiert [21] (weitere Details siehe Tabelle 4-28). Zudem wurden alle aufgetretenen Myokardinfarkte von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. Dieser Endpunkt ist somit als valide zu betrachten.

Schlaganfall

Patientenrelevanz: Ein Schlaganfall ist ein schwerwiegendes patientenrelevantes Ereignis, da dieser mit neurologischen Ausfällen einhergeht, die sich länger als 24 Stunden nicht zurückbilden und zu bleibenden Behinderungen führen können [22]. Die patientenrelevante Symptomatik eines Schlaganfalls umfasst u.a. einseitige Muskelschwäche oder Lähmungen, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen, Schwindelanfälle, Bewusstseinstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und/oder plötzliche starke Kopfschmerzen [23].

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als akute Episode einer neurologischen Dysfunktion, die auf eine vaskuläre Ursache im ZNS zurückzuführen ist, definiert. Ein Schlaganfall sollte durch bildgebende Verfahren (z.B. CT oder MRT) dokumentiert werden (weitere Details siehe Tabelle 4-31). Zudem wurden alle aufgetretenen Schlaganfälle von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. Dieser Endpunkt ist somit als valide zu betrachten.

Instabile Angina pectoris

Patientenrelevanz: Die instabile Angina pectoris zeichnet sich durch anfallsartige thorakale, oftmals retrosternale Schmerzen aus. Die Schmerzen können in Arme, Hals, Nacken, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch ausstrahlen. Hinzu kommt ein Enge- bzw. Druckgefühl, das teilweise mit Luftnot, Angstzuständen, Schweißausbrüchen oder Übelkeit verbunden ist. Diese patientenrelevanten Beschwerden treten mit zunehmender Dauer und Intensität im Ruhezustand oder bereits bei geringer Belastung auf. Häufig auftretende Angina-pectoris-Beschwerden vermindern zudem die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die Wirkung des zur Symptombehandlung eingesetzten Nitroglyzerins tritt bei der instabilen Angina pectoris nur noch verzögert ein [24, 25]. Für Patienten mit instabiler Angina pectoris ist eine stationäre Aufnahme verpflichtend, in der Regel zunächst auf einer Intensivstation [24], da die instabile Angina pectoris einen unmittelbar lebensbedrohlichen Zustand darstellt [17]. Das Vermeiden von Angina pectoris-assoziierten Symptomen stellt folglich auch eines der Ziele bei der Therapie der chronischen KHK dar [25].

Aufgrund der oben beschriebenen Symptome und (potentiellen) Konsequenzen einer instabilen Angina pectoris ist diese als patientenrelevant zu betrachten.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als ischämische Brustschmerzen (oder vergleichbar) im Ruhezustand ohne einen Anstieg Nekrose-bezogener kardialer Biomarker bei gleichzeitigem Vorliegen objektiver Nachweise einer Ischämie definiert (weitere Details siehe Tabelle 4-34). Aufgrund der für die Diagnose notwendigen objektiven Nachweise ist dieser Endpunkt als valide zu betrachten.

Transitorische ischämische Attacke

Patientenrelevanz: Eine TIA geht mit neurologischen Ausfällen einher, die sich definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden komplett zurückbilden [18]. Die beispielhafte Symptomatik einer TIA umfasst Seh- und/oder Sprachstörungen sowie Arm- und/oder Beinschwächen [26]. Nach einer TIA haben Patienten in den ersten 5 Jahren zudem ein um 25-29 % erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [22]. Aufgrund der angeführten Argumente ist dieser Endpunkt als patientenrelevant zu betrachten. Dieser Endpunkt wurde bereits durch den G-BA bzw. das IQWiG im Rahmen einer Nutzenbewertung in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet berücksichtigt [27, 28].

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als transitorische Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina ohne Anhalt für einen akuten Infarkt verursacht wird, definiert. Die Patienten mussten innerhalb von 48 Stunden nach den zuletzt aufgetretenen neurologischen Symptomen hospitalisiert werden (weitere Details siehe Tabelle 4-37). Hierdurch kann dieser Endpunkt als valide betrachtet werden.

Dringende Koronarrevaskularisation

Patientenrelevanz: Der Anlass für eine dringende Koronarrevaskularisation sind akute ischämische Brustschmerzen beim Patienten, die eine Hospitalisierung mit der anschließenden dringenden koronaren Intervention notwendig machen. Daher ist dieser Endpunkt als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt ist als das gleichzeitige Vorhandensein von ischämischen Brustschmerzen und einer notwendigen Hospitalisierung mit perkutaner oder chirurgischer Koronarrevaskularisation definiert (weitere Details siehe Tabelle 4-40). Aufgrund der objektiven Beurteilbarkeit (Diagnose einer Ischämie sowie Durchführung einer perkutanen Koronarrevaskularisation) unterliegt der Endpunkt keinem subjektiven Einfluss und kann somit als valide betrachtet werden.

Stentthrombose

Patientenrelevanz: Eine koronare Stentthrombose verursacht ähnliche Symptome wie ein Myokardinfarkt ohne Stent [29], da sie in vergleichbarer Weise zu einem Myokardinfarkt führt und eine akut einsetzende myokardiale Ischämie verursacht. Des Weiteren stellt eine Stentthrombose einen lebensbedrohlichen Zustand dar. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten führt dieser zum Tod [29]. Daher ist dieser Endpunkt als patientenrelevant zu betrachten.

Operationalisierung/Validität: Stentthrombosen wurden gemäß Academic Research Consortium Definition klassifiziert [30]: „Definitive“ Stentthrombosen waren als das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms bei gleichzeitigem angiographischen oder autopschen Nachweis eines Thrombus oder einer Okklusion definiert. „Wahrscheinliche“ Stentthrombosen umfassen nicht näher geklärte Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach dem entsprechenden Eingriff oder einen akuten Myokardinfarkt, bei dem das entsprechende Gefäß betroffen ist, ohne angiographischen Nachweis. „Mögliche“ Stentthrombosen umfassen alle nicht näher geklärten Todesfälle, die mindestens 30 Tage nach dem entsprechenden Eingriff eintraten. Dieser Endpunkt ist somit als valide zu betrachten (weitere Details siehe Tabelle 4-43).

Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Patientenrelevanz: Dieser Kombinationsendpunkt besteht aus den patientenrelevanten Ereignissen „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht-tödlicher Schlaganfall“⁵. Die drei in diesem Endpunkt zusammengefassten Ereignisse sind patientenrelevant (weitere Angaben zur Patientenrelevanz siehe entsprechende Abschnitte der einzelnen Komponenten) und bedingt durch ihre irreversiblen Folgen von vergleichbarer Schwere. Des Weiteren wurde dieser Endpunkt bereits in der ersten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor durch den G-BA bzw. das IQWiG berücksichtigt [15, 16].

Operationalisierung/Validität: Die dem Endpunkt zugrundeliegende Komponente „Kardiovaskulärer Tod“ ist als Todesfall aufgrund kardiovaskulärer Ursache oder als Todesfall, für den es keinen eindeutigen Nachweis einer nicht-kardiovaskulären Ursache gibt, definiert. Die Komponente „Myokardinfarkt“ ist gemäß der universellen MI-Definition relevanter Fachgesellschaften definiert [21]. Die Komponente „Schlaganfall“ ist als akute Episode einer neurologischen Dysfunktion, die auf eine vaskuläre Ursache im ZNS zurückzuführen war, definiert. Alle aufgetretenen Myokardinfarkte/Schlaganfälle wurden von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt (weitere Details zu allen Komponenten siehe Tabelle 4-46). Aufgrund der Natur der Endpunktkomponente (kardiovaskulärer Tod) bzw. der validen Diagnosestellung (Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall) ist dieser Endpunkt als valide zu betrachten.

Um die Robustheit dieses Endpunkts darzulegen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen präsentiert, die in Abschnitt 4.2.5.4 genauer operationalisiert werden.

⁵ Sofern zunächst ein MI/Schlaganfall auftrat, wurde dieses Ereignis für den Kombinationsendpunkt gezählt, unabhängig davon, ob der Patient infolge des MI/Schlaganfalls gestorben war oder nicht. Die Analyse der Einzelkomponenten berücksichtigt alle ersten MI/Schlaganfälle zu Zeitpunkt des jeweiligen Auftretens. Die im Rahmen des Kombinationsendpunkts verwendete Bezeichnung „nicht-tödlich“ bei MI/Schlaganfall dient nur zur Verdeutlichung, dass tödliche MI/Schlaganfälle nicht zweimal gezählt wurden (z.B. als MI und als kardiovaskulärer Tod). Folglich entspricht die Summe der Anzahl Patienten mit Ereignis der Einzelkomponenten nicht der Anzahl Patienten mit Ereignis des Kombinationsendpunkts.

EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)

In der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde der „EQ-5D“ (EuroQol-5D) eingesetzt, um Daten für gesundheitsökonomische Analysen abzuleiten. Der „EQ-5D“ besteht zum einen aus fünf Dimensionen (Mobilität, Selbständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) und zum anderen aus einer VAS, die den patientenberichteten Gesundheitszustand abbildet. Mit der VAS schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 0 (sehr schlecht) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) selbst ein [31].

Bezüglich der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde deshalb in der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen PEGASUS-TIMI 54-Studie der Endpunkt „EQ-5D“ analysiert. Der auf den fünf Dimensionen basierende „EQ-5D Index-Wert“ wird vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als Nutzwert interpretiert und daher nicht berücksichtigt (siehe z.B. [2]). Die „EQ-5D VAS“ bildet dagegen den derzeitigen patientenberichteten Gesundheitszustand ab. Daher wird die „EQ-5D VAS“ unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ als Zusatzanalyse in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Patientenrelevanz: Der „EQ-5D“ (hier EQ-5D-3L) stellt ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des aktuellen selbstberichteten Gesundheitszustandes eines Patienten dar. Die damit erzielte Abbildung des Gesundheitszustands stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung/Validität: Der „EQ-5D“ bzw. die VAS wurde den Patienten zu den Visiten 1 (Studienbeginn), 4 (nach 8 Monaten), 5 (nach 12 Monaten) und zur Studienabschlussvisite vorgelegt. Sollte ein Patient die Studie nach Visite 5 fortsetzen, erfolgte die Erhebung alle 6 Monate bis zum Ende der Studienteilnahme. In der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde der „EQ-5D“ nur in solchen Ländern verwendet, für die eine offizielle Übersetzung verfügbar war [32]. Der „EQ-5D“ wurde sowohl für post-MI-Patienten [33] als auch für die deutsche Bevölkerung validiert [34]. Dieser Endpunkt ist somit als valide zu betrachten (weitere Details siehe Tabelle 4-50).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Patientenrelevanz: Die Verträglichkeit einer Therapie zeigt sich durch die Häufigkeit und Schwere eventuell auftretender unerwünschter Ereignisse (UE). Aus Patientensicht sowie gemäß AM-NutzenV [4] stellt die Verringerung von Nebenwirkungen einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Dabei ist zu beachten, dass nicht alle unter dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ gezählten Ereignisse patientenrelevant sind, da auch z.B. Veränderungen der Laborwerte unter „Unerwünschten Ereignissen“ erfasst wurden

(siehe unten). Alle anderen Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ sind als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung/Validität: In der Kategorie „Nebenwirkungen“ wurden folgende Endpunkte betrachtet:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - Dyspnoe
 - Gicht
 - Bradyarrhythmie
 - Renale unerwünschte Ereignisse⁶

Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Exposition gegenüber einem Medikament, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand konnte ein Symptom (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogram) sein. Hieraus ergibt sich, dass nicht alle unter dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ gezählten Ereignisse patientenrelevant sind.

Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA-Version 17.0 kodiert. Gemäß der primären Analyse bezüglich Sicherheit in der PEGASUS-TIMI 54-Studie werden im vorliegenden Nutzendossier diejenigen UE dargestellt, die ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation („on treatment“) aufgetreten sind. Dies gilt für alle UE-bezogenen Endpunkte.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als unerwünschtes Ereignis (siehe oben), auf das einer der folgenden Punkte zutraf:

⁶ Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz der in der PEGASUS-TIMI 54-Studie untersuchten renalen unerwünschten Ereignisse erfolgte keine Ergebnisdarstellung (siehe unten).

- Führt zum Tod
- Ist unmittelbar lebensbedrohlich
- Führt zu Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität
- Ist eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- Ist ein medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden könnte oder eine Behandlung erforderlich macht, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden Patienten berücksichtigt, die die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Operationalisierung siehe oben) abgebrochen haben.

Blutungen

Patientenrelevanz: Blutungsereignisse gehen mit Symptomen einher und können in einigen Fällen lebensbedrohlich sein. Daher sind diese Ereignisse patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Schwere Blutungen nach TIMI-Definition wurden als tödliche Blutungen, intrakranielle Blutungen oder Blutungen mit klinisch offensichtlichen Zeichen definiert (Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 5 g/dl oder des Hämatokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) (weitere Details siehe Tabelle 4-67). Jede Blutung wurde von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. Der Endpunkt ist somit als valide zu betrachten.

Um den Endpunkt Blutungen detaillierter zu betrachten, werden neben den „schweren Blutungen (TIMI)“ weitere Blutungsanalysen gemäß der Hauptanalysen aus dem Studienbericht präsentiert („schwere oder leichte Blutungen (TIMI)“ (klinisch offensichtliche Zeichen einer Blutung, die mit einem geringeren Abfall der Hämoglobin-/Hämatokrit-Werte als bei einer schweren „TIMI“-Blutung assoziiert war) sowie „schwere Blutungen (PLATO)“), die in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 genauer operationalisiert werden.

Die „schweren Blutungen (PLATO)“ werden als Zusatzinformation/Sensitivitätsanalyse dargestellt. Aufgrund der weitgehenden Überschneidungen der „schweren oder leichten Blutung (TIMI)“ und „schweren Blutung (PLATO)“ wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen für den Endpunkt „schwere Blutung (PLATO)“ verzichtet. Die entsprechenden Ergebnisse werden in Modul 5 [20] beigelegt.

Ergänzende Analysen zum Blutungsendpunkt werden im Ergebnisteil dargestellt und dort operationalisiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.15).

Dyspnoe, Gicht, Bradyarrhythmie, Renale unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz: Die hier genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ergeben sich aus den Warnhinweisen der Fachinformation von Ticagrelor [1]. Dies folgt dem Vorgehen von G-BA und IQWiG aus der ersten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor [15, 16].

Dyspnoe, Gicht und Bradyarrhythmie gehen mit entsprechenden Symptomen einher und sind daher als patientenrelevant einzustufen. Weiterhin wurden diese Endpunkte bereits bei der ersten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor berücksichtigt und dort als patientenrelevant eingestuft [15, 16].

Dies gilt nicht für renale unerwünschte Ereignisse, die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie gesondert untersucht wurden, sofern ein UE mit Bezug auf die Begriffe „Toxische Nephropathie“ (nephropathy toxic), „Nierenversagen“ (renal failure), „Akutes Nierenversagen“ (renal failure acute), „Chronisches Nierenversagen“ (renal failure chronic), „Nierenfunktionsstörung“ (renal impairment) und „Kreatinin im Blut erhöht“ (blood creatinine increased) erfasst wurde. Renale unerwünschte Ereignisse traten bei 2,5 % (Ticagrelor 60 mg + ASS) bzw. 2,3 % (ASS-Monotherapie) der Patienten der PEGASUS-TIMI 54-Studie auf. In über 90 % der Fälle wurden diese renalen unerwünschten Ereignisse von den Studienärzten über Laborwertveränderungen festgestellt. Aufgrund der sich dadurch ergebenden äußerst geringen Anzahl möglicherweise patientenrelevanter renaler unerwünschter Ereignisse und der vergleichbaren Ereignisrate zwischen den Studienarmen wurde auf eine gesonderte Darstellung der renalen unerwünschten Ereignisse verzichtet. Dies geschah in Anlehnung an die erste IQWiG-Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor [15], bei der Kreatininerhöhungen als Endpunkte unberücksichtigt blieben.

Weitere in der Fachinformation von Ticagrelor [1] genannte unerwünschte Ereignisse, die in der hier eingeschlossenen PEGASUS-TIMI 54-Studie ausschließlich als Surrogat (z.B. Harnsäureerhöhungen) operationalisiert wurden, bleiben aufgrund der unklaren Patientenrelevanz in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt.

Operationalisierung/Validität: Bei den Endpunkten „Dyspnoe“, „Gicht“ und „Bradyarrhythmie“ handelt es sich um in der PEGASUS-TIMI 54-Studie prädefinierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Bei der Erfassung der betrachteten unerwünschten Ereignisse wurden für jeden Endpunkt mehrere MedDRA preferred terms berücksichtigt:

- Dyspnoe
 - Dyspnoe (dyspnoea)

- Belastungsdyspnoe (dyspnoea exertional)
- Ruhedyspnoe (dyspnoea at rest)
- Nächtliche Dyspnoe (nocturnal dyspnoea)
- Paroxysmale Dyspnoe (dyspnoea paroxysmal)
- Gicht
 - Gicht (gout)
 - Gichtarthritis (gouty arthritis)
 - Uratnephropatie (urate nephropathy)
- Bradyarrhythmie

Die hier genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse stellen Teilmengen des oben beschriebenen Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ dar. Für die Endpunkte „Dyspnoe“, „Gicht“ und „Bradyarrhythmie“ gelten daher im Grunde dieselben Angaben bezüglich Validität wie für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Sofern sinnvoll wurden ergänzende Analysen zum betreffenden Endpunkt (z.B. zum Schweregrad von aufgetretenen Ereignissen) dargestellt und dort operationalisiert.

Angaben zu statistischen Methoden

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Ticagrelor 60 mg lautet: Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) 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.“ [1].

Diese zugelassene und für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation (sog. zulassungskonforme Population) unterscheidet sich von der Gesamtpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie („Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1-3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen

Ereignisses“ siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und stellt einen Teil der Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie dar.

Daher wurden die Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54-Studie post-hoc auf Basis der zulassungskonformen Population für die im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet. Diese Auswertung wurde analog zu den ursprünglichen Analysen in der PEGASUS-TIMI 54-Studie durchgeführt. Sofern nötig, wurden für dichotome Endpunkte zusätzlich die gemäß Dossiervorlage geforderten Effektmaße (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenzen) berechnet:

- Hazard Ratios (HR) und p-Werte für Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie wurden auf Basis eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsgruppe“ als einziger erklärender Variable berechnet.
- Relative Risiken (RR) und Risikodifferenzen mit jeweiligen p-Werten wurden unter Verwendung einer Normal-Approximation berechnet. Odds Ratios und p-Werte (Wald-Test) für Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie wurden auf Basis eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlungsgruppe“ als einzige erklärende Variable berechnet.

Zur Berechnung der Behandlungseffekte des einzigen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten kontinuierlichen Endpunkts (EQ-5D VAS) wurden Mittelwertsdifferenzen gebildet. Die Berechnung der p-Werte und der Konfidenzintervalle erfolgte mittels t-Test.

Die im Ergebnisteil des vorliegenden Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse entstammen dieser post-hoc Analyse und sind Modul 5 beigefügt [20]. Die in den Ergebnistabellen genannten p-Werte beziehen sich dabei auf die HR bzw. RR.

Zensierung

Patienten, bei denen das infrage kommende Ereignis nicht eingetreten ist, wurden frühestens zum Studienende oder wie folgt zensiert:

- Lost-to-follow-up-Patienten zum Studienende wurden zu demjenigen Zeitpunkt zensiert, bei dem alle für den entsprechenden Endpunkt notwendigen Angaben zuletzt erhoben wurden.
- Für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ oder kombinierte Endpunkte, die „kardiovaskulärer Tod“ als Bestandteil enthalten, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt des Todes nicht-kardiovaskulärer Ursache.
- Für Endpunkte, die Tod nicht als Ereignis beinhalten, führten alle Todesfälle zu einer Zensierung.

- Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückgenommen haben, wurden zum Zeitpunkt der Rücknahme zensiert (Ausnahme: Gesamtmortalität).
- Bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ wurde für Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückgenommen haben, der Zeitpunkt ihres danach eingetretenen Todesfalls aus öffentlich zugänglichen Quellen verwendet. Waren diese Patienten am Leben, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt des Studienendes. Waren diese Patienten verstorben, aber der Todeszeitpunkt unklar, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der Rücknahme der Einverständniserklärung.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

⁷ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Sensitivitätsanalysen werden nachfolgend beschrieben:

Sensitivitätsanalysen für den Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

- Kombinationsendpunkt „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“
- Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“
- Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Diese Sensitivitätsanalysen wurden in Anlehnung an die Angaben im IQWiG-Methodenpapier bezüglich kombinierter Endpunkte, für welche „Sensitivitätsanalysen unter

Ausschluss versus Hinzunahme einzelner Komponenten durchgeführt werden“ [5] können, präsentiert.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

- Inzidenzdichten

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-11) in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe im Vergleich zur ASS-Monotherapie-Gruppe wurden zusätzlich Inzidenzdichten für den betrachteten Endpunkt ermittelt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die keine Blutungen waren

Die Analyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die keine Blutungen waren, wurde im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführt, um eine Doppelzählung unerwünschter Ereignisse (siehe Ergebnisse zu Blutungen in Abschnitt 4.3.1.3.1.15) zu vermeiden.

- Inzidenzdichten

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-11) in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe im Vergleich zur ASS-Monotherapie-Gruppe wurden zusätzlich Inzidenzdichten für den betrachteten Endpunkt ermittelt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

- Inzidenzdichten

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-11) in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe im Vergleich zur ASS-Monotherapie-Gruppe wurden zusätzlich Inzidenzdichten für den betrachteten Endpunkt ermittelt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Blutungen“

- Schwere Blutungen nach „PLATO“-Definition

Ergänzend zu den Ergebnissen des Endpunkts Blutungen gemäß „TIMI“-Definition werden die Blutungen auch entsprechend der „PLATO“-Definition für schwere Blutungen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Durchgeführte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenmerkmale wurden in der PEGASUS-TIMI 54-Studie a priori definiert (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: A priori definierte Subgruppenmerkmale in der PEGASUS-TIMI 54-Studie

| Subgruppenmerkmal | Ausprägungen des Subgruppenmerkmals |
|---|--|
| „Alter 1“ (Jahre) | <65, 65-75, >75 |
| Geschlecht | Männlich, Weiblich |
| Ethnie | Kaukasisch, Nicht-kaukasisch |
| Gewicht (kg) | <70, 70-90, >90 |
| BMI (kg/m ²) | <30, ≥30 |
| „Region 1“ | Asien und Australien (Australien, China, Japan, Philippinen, Südkorea) vs. Europa und Südafrika (Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien, Ukraine) vs. Nordamerika (Kanada, USA) vs. Südamerika (Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Peru) |
| >1 MI in Vorgeschichte (≥1 Jahr vor Randomisierung) | Ja, Nein |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | <2, ≥2 |
| Art des MI | STEMI, NSTEMI |
| Diabetes Mellitus | Ja, Nein |
| Mehrfäß-KHK | Ja, Nein |
| Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn (ml/min) | <60, ≥60 |
| PCI in der Anamnese | Ja, Nein |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese | Ja, Nein |
| Art des Stents | DES, BMS |
| Angina pectoris in der Anamnese | Ja, Nein |
| Raucher | Ja, Nein |
| Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern | <30 Tage, 30 Tage bis 12 Monate, >12 Monate |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (mg) | ≤75, >75 |
| Grad der Therapietreue (%) | Oberes Terzil (≥ 98,6), mittleres Terzil (92,1- <98,6), unteres Terzil <92,1 ^a |
| <p>a: Terzile wurden basierend auf der gesamten Verteilung der Therapietreue im Safety Analysis Set definiert. ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body Mass Index; BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent; KHK: Koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; PCI: Perkutane Koronarintervention; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p> | |

Ergänzend zu den obligat darzustellenden a priori definierten Subgruppenanalysen wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese sind mit einer entsprechenden Begründung in der nachfolgenden Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Weitere in dieser Nutzenbewertung analysierte Subgruppenmerkmale

| Subgruppenmerkmal | Ausprägungen des Subgruppenmerkmals | Begründung für Auswertung |
|--|-------------------------------------|---|
| „Alter 2“ (Jahre) | <75, ≥75 | Analyse der Behandlungseffekte bei hochbetagten Patienten |
| „Region 2“ | Europa vs. Nicht-Europa | Optimierte Abbildung des Faktors „Zentrums- und Ländereffekte“ gemäß Dossiervorlage im Vergleich zur a priori definierten Unterteilung des Subgruppenmerkmals „Region 1“. Eine weitere Unterteilung auf tiefere Ebenen (z.B. einzelne Studienzentren oder einzelne Länder) würde die Anzahl der Ausprägungen der Subgruppenmerkmale auf ein nicht interpretierbares Maß erhöhen (1.161 Studienzentren ¹⁰ in 31 Ländern). Zudem ermöglicht eine derartige Auswertung die Bewertung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) in einer angemessenen Weise, da innerhalb Europas von einem vergleichbaren Behandlungsverhalten bzw. einer vergleichbaren Bevölkerungsstruktur (Kaukasier) auszugehen ist. |
| Medikationspflichtige Hypertonie | Ja, Nein | Berücksichtigung der vom G-BA im Beratungsgespräch [3] genannten weiteren Risikofaktoren für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet. |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | Ja, Nein | |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | Ja, Nein | Berücksichtigung der vom G-BA im Beratungsgespräch [3] genannten notwendigen „Standardtherapie“ für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet. |
| Begleitmedikation mit Betablockern | Ja, Nein | |
| Begleitmedikation mit Statinen | Ja, Nein | |
| Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung | Ja, Nein | Berücksichtigung des Anwendungsgebiets laut Zulassung: Patienten, bei denen die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert wird [1]. |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ADP: Adenosindiphosphat; AT: Angiotensin; EMA: European Medicines Agency | | |

¹⁰ In 1.164 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen, in 1.161 Studienzentren wurde eine Randomisierung durchgeführt.

Die Trennpunkte für das Subgruppenmerkmal „Alter 2“ (75 Jahre) entsprechen den Angaben der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie bezüglich der Berücksichtigung von älteren Patienten in klinischen Studien [35].

Der Trennpunkt für das Subgruppenmerkmal „BMI“ (30 kg/m²) entspricht der WHO-Klassifizierung adipöser Erwachsener [36].

Der Trennpunkt für das Subgruppenmerkmal „Kreatinin-Clearance“ (<60, ≥60 ml/min) entspricht dem Diagnosekriterium für eine Niereninsuffizienz [37].

Die Zeitintervalle seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern (<30 Tage, 30 Tage bis 12 Monate, >12 Monate) wurden gewählt, um den Effekt der Behandlung in Relation zur Dauer der Unterbrechung der ADP-Rezeptorblocker-Therapie zu analysieren. <30 Tage stellt eine Annäherung an eine kontinuierliche Behandlung dar, während >12 Monate der Situation einer ADP-Rezeptorblocker-Neueinstellung nahekommt. Diesbezüglich wurde eine weitere Subgruppenanalyse post hoc durchgeführt, um die ebenfalls gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg in Frage kommende Patientenpopulation zu berücksichtigen, bei denen die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert wird.

Der Trennpunkt für die ASS-Dosierung bei Randomisierung (≤75 mg, >75 mg) wurde gewählt, um die Unterschiede bei Patienten mit sehr niedriger ASS-Dosierung im Vergleich zu einer niedrigen ASS-Dosierung zu analysieren.

Die Einteilung des Grades der Therapietreue (%) in Terzilen erfolgte, um den Effekt in Relation zur Behandlungscompliance zu analysieren. Die Drittelung der Population wurde vorgenommen, da diese Einteilung eine adäquate Unterscheidung der Therapietreue erlaubt und gleichzeitig eine ausreichend große Gruppengröße bildet, um valide Analysen durchführen zu können.

Die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie prädefinierten Risikofaktoren für die Entwicklung eines atherthrombotischen Ereignisses erlauben eine adäquate Risikodifferenzierung und bilden deshalb auch unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung ab.

Die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Angaben zu statistischen Methoden

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden post-hoc für die zulassungskonforme Patientenpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie (siehe Seite 54) bezüglich aller eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte berechnet. Dies gilt nicht für

den Endpunkt EQ-5D VAS, der als Zusatzanalyse betrachtet wurde und für den keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die im Rahmen der Subgruppenanalysen eingesetzten Modelle waren, je nach Effektmaß, die folgenden:

Hazard Ratios und p-Werte für Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie wurden auf Basis eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlungsgruppe“ und zusätzlich den erklärenden Variablen „Subgruppe“ und „Interaktionsterm aus Behandlungsgruppe und jeweiliger Subgruppe“ berechnet. Kaplan-Meier-Prozente wurden zum Zeitpunkt 36 Monate berechnet.

Relative Risiken und Risikodifferenzen mit jeweiligen p-Werten wurden unter Verwendung einer Normal-Approximation berechnet. Odds Ratios und p-Werte (Wald-Test) für Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie wurden auf Basis eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlungsgruppe“ und zusätzlich den erklärenden Variablen „Subgruppe“ und „Interaktionsterm aus Behandlungsgruppe und jeweiliger Subgruppe“ berechnet.

Traten weniger als 15 Ereignisse in einer Subgruppe auf, wurde kein Interaktionsterm berechnet.

Die Bewertung der p-Werte der Interaktionsterme erfolgt entsprechend der Ausführungen des IQWiG: „Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.“ [38]

Die in den Ergebnistabellen genannten p-Werte der Effektmaße beziehen sich dabei auf die HR bzw. RR (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, S. 54).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹¹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

¹¹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen¹², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁶.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁵ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene PEGASUS-TIMI 54-Studie bereits einen direkten Vergleich von dem zu bewertenden Arzneimittel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|-----------------|----------------------------|-------------------|--|-------------------|---|
| PEGASUS-TIMI 54 | Ja | Ja | abgeschlossen | 12 bis 36 Monate | Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich Placebo 2-mal täglich + ASS (alle) |
| D5130L00012 | Nein | Ja | abgeschlossen | Maximal 11 Wochen | Ticagrelor 180 mg Aufsättigungsdosis (1-malig) gefolgt von 90 mg 2-mal täglich für 7-9 Tage Clopidogrel 600 mg Aufsättigungsdosis (1-malig) gefolgt von 75 mg 1-mal täglich für 7-9 Tage |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 hat den Stand 02. Februar 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|--|
| D5130L00012 | A2, Intervention nicht erfüllt A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt A6, Studiendauer nicht erfüllt |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

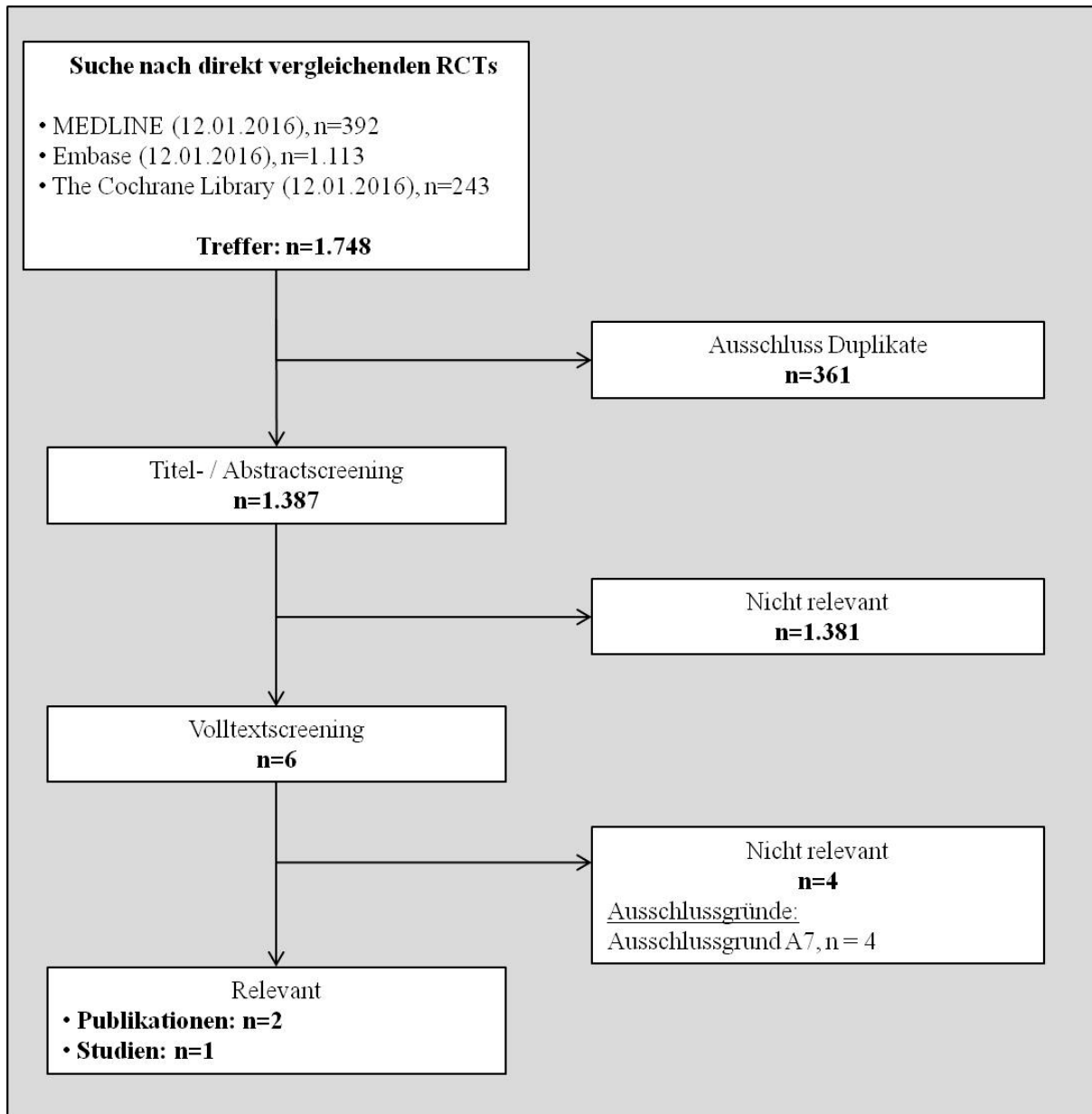


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|--|---|---|
| PEGASUS- TIMI 54 | clinicaltrials.gov [39] ICTRP WHO [40] EU Clinical Trials [41] PharmNet.Bund [42] | Ja | Ja | abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-9 hat den Stand 13. Januar 2016.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|-----------------|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| PEGASUS-TIMI 54 | Ja | Ja | Nein | Ja [11] | Ja [39-42] | Ja [43, 44] |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durch- führung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---------------------|--|--|--|---|--|--|
| PEGASUS -TIMI 54 | Randomisiert, doppelblind, multizentrisch, parallel | Teilnehmer(-innen) ≥50 Jahre mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1-3 Jahre zurückliegend) und hohem Risiko ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln (mind. einer der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥65 Jahre • Medikationsbedürfti- ger Diabetes mellitus • Zweiter vorangegangener MI • Vorliegen einer Mehrfäß-KHK • Chronische nichtterminale Nierenfunktions- störung) | Ticagrelor 90 mg + ASS (n=7.050) Ticagrelor 60 mg + ASS (n=7.045) Placebo + ASS (n=7.067) | Ereignisgesteuerte Studie <u>A priori geplante Studiendauer:</u> Behandlung: Mind. 12 Monate Follow-Up: 14 Monate <u>Mittlere (mediane) Behandlungsdauer:</u> Ticagrelor 90 mg + ASS: 23,9 (28,3) Monate Ticagrelor 60 mg + ASS: 25,3 (29,4) Monate Placebo + ASS: 27,3 (30,4) Monate <u>Mittlere (mediane) Beobachtungsdauer:</u> Ticagrelor 90 mg + ASS: 31,8 (33,1) Monate Ticagrelor 60 mg + ASS: 31,8 (33,3) Monate Placebo + ASS: 31,7 | Multinationale Studie: 1.161 Studienzentren in 31 Ländern, mind. 1 Land pro Kontinent 10/2010 – 12/2014 | Primärer Endpunkt: Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulärer Tod • Gesamtmortalität Unerwünschte Ereignisse, inkl. Blutungen |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| |
|--|
| (33,1) Monate |
| ASS: Acetylsalicylsäure; MI: Myokardinfarkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Ticagrelor 90 mg + ASS | Ticagrelor 60 mg + ASS | Placebo + ASS (ASS-Monotherapie) | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteri- stika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|--|--|---|---|---|
| PEGASUS | <u>Studienmedikation</u> | | | - |
| | 90 mg Ticagrelor 2-mal täglich + 60 mg Ticagrelor- Placebo 2-mal täglich | 90 mg Ticagrelor- Placebo 2-mal täglich + 60 mg Ticagrelor 2-mal täglich | 90 mg Ticagrelor- Placebo 2-mal täglich + 60 mg Ticagrelor- Placebo 2-mal täglich | - |
| | <u>Begleitmedikation</u> | | | - |
| | Alle Patienten erhielten ASS als Begleitmedikation. Die Patienten mussten bereits vor Studienbeginn eine stabile individuelle ASS-Dosis zwischen 75 und 150 mg 1-mal täglich erhalten (und gut vertragen) haben, die auch während der Studie fortgesetzt wurde. | | | - |
| | <u>Modifikation der Studienmedikation:</u> | | | - |
| | Falls während der Studie nach Ermessen des Studienarztes die zusätzliche Gabe eines ADP-Rezeptor-Blockers (Clopidogrel 75 mg) notwendig wurde, erfolgte die unten angegebene Umstellung der Medikation. Sobald die Indikation für die durchgeführte Modifikation nicht mehr gegeben war, wurden die Patienten zurück auf ihre initiale Studienmedikation umgestellt. | | | - |
| | Patienten, die bereits 90 mg Ticagrelor 2-mal täglich und ASS als Begleitmedikation erhielten, wurden auf ein zusätzliches Clopidogrel- Placebo umgestellt. | Patienten, die bereits 60 mg Ticagrelor 2-mal täglich und ASS als Begleitmedikation erhielten, wurden auf 90 mg Ticagrelor, ASS und ein zusätzliches Clopidogrel-Placebo umgestellt. | Patienten, die bereits Placebo und ASS als Begleitmedikation erhielten, wurden auf Placebo, ASS und zusätzlich Clopidogrel umgestellt. | - |
| ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure | | | | |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienarm / Charakteristikum | Zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie | |
|---|--|---|
| | Ticagrelor 60 mg + ASS (N ^a =5.388) | ASS-Monotherapie (N ^a =5.391) |
| Alter (Mittelwert, Jahre) (SD) | 65,1 (8,5) | 65,3 (8,3) |
| Altersgruppe (n (%)) | | |
| <65 Jahre | 2.556 (47,4) | 2.429 (45,1) |
| 65-75 Jahre | 2.168 (40,2) | 2.324 (43,1) |
| >75 Jahre | 664 (12,3) | 638 (11,8) |
| Geschlecht (n (%)) | | |
| männlich | 4.121 (76,5) | 4.077 (75,6) |
| weiblich | 1.267 (23,5) | 1.314 (24,4) |
| Ethnie (n (%)) | | |
| kaukasisch | 4.592 (85,2) | 4.606 (85,4) |
| schwarz | 106 (2,0) | 98 (1,8) |
| asiatisch | 639 (11,9) | 637 (11,8) |
| andere | 51 (0,9) | 50 (0,9) |
| Gewicht^b (Mittelwert, kg) (SD) | 81,9 (17,1) | 81,6 (16,8) |
| Gewichtsklasse^b (n (%)) | | |
| <70 kg | 1.276 (23,7) | 1.243 (23,1) |
| 70-90 kg | 2.619 (48,7) | 2.752 (51,1) |
| >90 kg | 1.486 (27,6) | 1.388 (25,8) |
| BMI^c (Mittelwert, kg/m²) (SD) | 28,5 (5,0) | 28,4 (5,0) |
| BMI-Klasse^c (n (%)) | | |
| <30 kg/m ² | 3.588 (66,8) | 3.686 (68,5) |
| ≥30 kg/m ² | 1.787 (33,2) | 1.693 (31,5) |
| Region (n (%)) | | |
| Asien und Australien | 665 (12,3) | 661 (12,3) |
| Europa und Südafrika | 3.042 (56,5) | 3.037 (56,3) |
| Nordamerika | 1.096 (20,3) | 1.094 (20,3) |
| Südamerika | 585 (10,9) | 599 (11,1) |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung^d (Mittelwert, Monate) (SD) | 19,1 (6,2) | 19,2 (6,3) |
| Art des MI (n (%)) | | |
| STEMI | 2.872 (53,3) | 2.928 (54,3) |
| NSTEMI | 2.209 (41,0) | 2.177 (40,4) |
| unbekannt | 302 (5,6) | 279 (5,2) |
| Diabetes mellitus (n (%)) | 1.774 (32,9) | 1.710 (31,7) |
| Chronische Niereninsuffizienz (zu Studienbeginn)^e (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (n (%)) | 1.004 (19,0) | 1.059 (20,0) |

| Studienarm / Charakteristikum | Zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie | |
|--|--|--|
| | Ticagrelor 60 mg + ASS (N ^a =5.388) | ASS-Monotherapie (N ^a =5.391) |
| Angina pectoris in der Anamnese (n (%)) | 1.695 (31,5) | 1.602 (29,7) |
| PCI in der Anamnese (n (%)) | 4.580 (85,0) | 4.561 (84,6) |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese (n (%)) | | |
| ja | 4.409 (81,8) | 4.399 (81,6) |
| nein | 958 (17,8) | 977 (18,1) |
| unbekannt | 21 (0,4) | 15 (0,3) |
| Art des Stents (n (%))^f | | |
| BMS | 2.240 (41,6) | 2.213 (41,0) |
| DES | 2.307 (42,8) | 2.331 (43,2) |
| unbekannt | 211 (3,9) | 214 (4,0) |
| Raucher zum Zeitpunkt der Rekrutierung (n (%)) | | |
| Nie-Raucher | 1.856 (34,4) | 1.938 (35,9) |
| früherer Raucher | 2.592 (48,1) | 2.583 (47,9) |
| aktiver Raucher | 939 (17,4) | 865 (16,0) |
| unbekannt | 1 (0,0) | 5 (0,1) |
| Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern bis zur Randomisierung (n (%)) | | |
| 0-7 Tage ^g | 1.845 (34,2) | 1.850 (34,3) |
| >7 Tage | 3.143 (58,3) | 3.126 (58,0) |
| unbekannt | 2 (0,0) | 5 (0,1) |
| oder | | |
| <30 Tage ^g | 2.391 (44,4) | 2.403 (44,6) |
| 30 Tage – 12 Monate | 2.231 (41,4) | 2.230 (41,4) |
| >12 Monate | 366 (6,8) | 343 (6,4) |
| unbekannt | 2 (0,0) | 5 (0,1) |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (n (%)) | | |
| ≤75 mg | 1.021 (18,9) | 1.036 (19,2) |
| >75 mg | 4.354 (80,8) | 4.339 (80,5) |
| Kein ASS | 13 (0,2) | 16 (0,3) |
| Atherothrombotische Risikofaktoren für den Einschluss in die Studie (n (%)) | | |
| Alter ≥65 Jahre | 2.825 (52,4) | 2.956 (54,8) |
| Medikationsbedürftiger Diabetes mellitus | 1.549 (28,7) | 1.519 (28,2) |
| >1 MI in Vorgeschichte | 884 (16,4) | 900 (16,7) |
| Mehrgefäß-KHK | 3.313 (61,5) | 3.300 (61,2) |
| Chronische nichtterminale | 306 (5,7) | 340 (6,3) |

| Studienarm / Charakteristikum | Zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie | |
|--|--|---|
| | Ticagrelor 60 mg + ASS (N ^a =5.388) | ASS-Monotherapie (N ^a =5.391) |
| Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min)) | | |
| Anzahl der atherothrombotischen Risikofaktoren für den Studieneinschluss (n (%)) | | |
| 0 | 34 (0,6) 2.790 (51,8) | 31 (0,6) 2.700 (50,1) |
| 1 | 1.765 (32,8) | 1.852 (34,4) |
| 2 | 799 (14,8) | 808 (15,0) |
| ≥3 | | |
| <p>a: FAS; abweichende Angaben werden entsprechend kenntlich gemacht</p> <p>b: Angaben beziehen sich auf N=5.381 (Ticagrelor 60 mg + ASS) und N=5.383 (ASS-Monotherapie)</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf N=5.375 (Ticagrelor 60 mg + ASS) und N=5.379 (ASS-Monotherapie)</p> <p>d: Angaben beziehen sich auf N=5.382 (Ticagrelor 60 mg + ASS) und N=5.384 (ASS-Monotherapie)</p> <p>e: Angaben beziehen sich auf N=5.296 (Ticagrelor 60 mg + ASS) und N=5.301 (ASS-Monotherapie)</p> <p>f: Patienten mit mehreren unterschiedlichen Stentarten werden in jeder Kategorie einmal gezählt</p> <p>g: Einschließlich Patienten, bei denen die unverblindete Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern am Tag der oder nach der Randomisierung fortgesetzt wurde</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body Mass Index; BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent; MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; SD: Standardabweichung; PCI: Perkutane Koronarintervention; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p> | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der PEGASUS-TIMI 54-Studie (D5132C00001) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die in 31 Ländern bzw. 1.161 Studienzentren durchgeführt wurde.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die 1-3 Jahre vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt erlitten hatten, mindestens 50 Jahre alt waren und mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, zweiter vorangegangener MI, Mehrgefäß-KHK oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung. Ausschlusskriterien waren die geplante Einnahme eines P2Y₁₂-Rezeptor-Agonisten, von Dipyridamol, Cilostazol oder eines Antikoagulans während der Studie; das Vorliegen einer Blutgerinnungsstörung, eines anamnestisch bekannten ischämischen Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung, eines Tumors im zentralen

Nervensystem oder einer intrakraniellen vaskulären Anomalie; gastrointestinale Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn; größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Patienten eingeholt.

Randomisierung und Studienmedikation

Für einen Studieneinschluss infrage kommende Patienten wurden in jedem Studienzentrum im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme 90 mg Ticagrelor 2-mal täglich, 60 mg Ticagrelor 2-mal täglich und Placebo 2-mal täglich randomisiert. Alle Patienten erhielten zusätzlich zu Ticagrelor oder Placebo ASS in einer Dosis zwischen 75 und 150 mg. Die Randomisierung wurde doppelblind und unter Verwendung eines zentralen computerbasierten Telefon- oder webbasierten Response-Systems durchgeführt. Falls während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes die zusätzliche Gabe eines ADP-Rezeptor-Blockers (Clopidogrel 75 mg) notwendig wurde, erfolgte die in Tabelle 4-12 angegebene Umstellung der Medikation.¹⁷ Patienten, bei denen elektiv ein größerer nicht-kardiovaskulärer Eingriff angezeigt war, wurden angewiesen, die Studienmedikation 5 Tage vor dem geplanten Eingriff abzusetzen. Anschließend sollte die Einnahme der Studienmedikation nach Ermessen des Studienarztes fortgesetzt werden.

Endpunkte

Der primäre Studienendpunkt war ein Kombinationsendpunkt bestehend aus den Ereignissen „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ oder „nicht-tödlicher Schlaganfall“. Sekundäre Endpunkte waren „kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“. Der Endpunkt „schwere Blutung (TIMI)“ war primärer Sicherheitsendpunkt der PEGASUS-TIMI 54-Studie. Weitere Blutungsanalysen wurden u.a. zu „schweren oder leichten Blutungen (TIMI)“ und zu den „schweren Blutungen (PLATO)“ durchgeführt. Ein zentrales klinisches Endpunktkomitee, deren Mitglieder bezüglich der Studienmedikation verblindet waren, adjudizierte sowohl die Ereignisse aller Wirksamkeitsendpunkte, als auch die in der Studie aufgetretenen Blutungsereignisse.

Statistische Analysen

Die Analyse des primären Kombinationsendpunkts wurde unter Verwendung des ITT-Prinzips durchgeführt. Beide Ticagrelor-Studienarme wurden jeweils mit Placebo in einer Time-to-Event-Analyse (Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer der Komponenten des primären Kombinationsendpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)) verglichen.

Die mittlere (mediane) Behandlungsdauer betrug für Ticagrelor 90 mg + ASS: 23,9 (28,3) Monate, für Ticagrelor 60 mg + ASS: 25,3 (29,4) Monate und für Placebo + ASS: 27,3 (30,4) Monate (Gesamtstudienpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie).

¹⁷ Dies war bei weniger als 4 % der Patienten der Fall [45].

Die mittlere (mediane) Beobachtungsdauer betrug für Ticagrelor 90 mg + ASS 31,8 (33,1) Monate, für Ticagrelor 60 mg + ASS 31,8 (33,3) Monate und für Placebo + ASS: 31,7 (33,1) Monate (Gesamtstudienpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie).

Die Analyse der sekundären Studienendpunkte erfolgte hierarchisch: nach dem primären Endpunkt folgte zuerst der Endpunkt kardiovaskulärer Tod, anschließend der Endpunkt Gesamtmortalität. Weitere Endpunkte wurden explorativ analysiert.

Die Analysen bezüglich Sicherheit umfassten alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dabei wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die nach Erhalt der ersten Dosis und innerhalb von 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Die Haybittle-Peto-Methode wurde für die Interimsanalyse, die durch das unabhängige Datenmonitoring-Komitee durchgeführt wurde, eingesetzt.

Ereigniswahrscheinlichkeiten werden als Kaplan-Meier-Schätzer der kumulativen Inzidenz zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt. Hazard Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Es werden zweiseitige p-Werte berichtet.

Angaben zu statistischen Methoden für das vorliegende Nutzendossier

Für statistische Methoden siehe Seite 54.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der PEGASUS-TIMI 54-Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische Studie, die in 31 Ländern durchgeführt wurde. Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen, wurden die wichtigsten Patientencharakteristika der PEGASUS-TIMI 54-Studie (zulassungskonforme Population) mit den Charakteristika der deutschen Patienten aus dem deutschen Versorgungsgeschehen, die für die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS im betrachteten Anwendungsgebiet in Frage kommen, verglichen. Des Weiteren wurden zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ („Region 1“¹⁸ und „Region 2“¹⁹, siehe 4.2.5.5) herangezogen.

¹⁸ Asien und Australien (Australien, China, Japan, Philippinen, Südkorea) vs. Europa und Südafrika (Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien, Ukraine) vs. Nordamerika (Kanada, USA) vs. Südamerika (Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Peru)

¹⁹ Europa vs. Nicht-Europa

Vergleich der Patientencharakteristika

Die wichtigsten demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurden mit denen der deutschen Patienten im Anwendungsgebiet von Ticagrelor 60 mg + ASS verglichen.

Die Charakteristika der deutschen Patienten entstammen dabei zwei “real world evidence”-Studien – der „Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event“ (sog. „retrospektive Patientenakten-Studie“) [46, 47] und der TIGRIS-Studie [48, 49].

Ersteres ist eine multizentrische, retrospektive Patientenakten-Studie mit Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses in Deutschland. Ziel der Studie war, die im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Patientenpopulation bezüglich Patientencharakteristika und Krankheitsgeschehen unter realen Versorgungsbedingungen auszuwerten.

Bei der TIGRIS-Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, prospektive, longitudinale nicht-interventionelle Kohortenstudie, in die Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses eingeschlossen wurden. Ähnlich wie in der retrospektiven Patientenakten-Studie wurden mit der TIGRIS-Studie Patientencharakteristika, Behandlungspfade und das Krankheitsgeschehen untersucht. Für die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54-Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden speziell die Patienten, die in deutschen Studienzentren behandelt wurden, herangezogen.

Tabelle 4-14 stellt die relevanten Patientencharakteristika der retrospektiven Patientenakten-Studie und der TIGRIS-Studie den Charakteristika der zulassungskonformen Patientenpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie gegenüber.

Tabelle 4-14: Vergleich der Patientencharakteristika der PEGASUS-TIMI 54-Studie mit denjenigen der retrospektiven Patientenakten-Studie und der TIGRIS-Studie

| Studie / Charakteristikum | PEGASUS-TIMI 54-Studie (zulassungskonforme Population) (N ^a =10.779) | Retrospektive Patientenakten-Studie (n=484) | TIGRIS-Studie (n=653) |
|--|---|---|---|
| Alter (Mittelwert, Jahre) (SD) | 65,2 (8,4) | 71 (7,6) | 68,1 (8,2) |
| Geschlecht (n (%)) | | | |
| männlich | 8.198 (76,1) | 300 (62,0) | 503 (77,0) |
| weiblich | 2.581 (23,9) | 184 (38,0) | 150 (23,0) |
| Ethnie (n (%)) | | | |
| kaukasisch | 9.198 (85,3) | 438 (90,5) | 607 (93,0) |
| nicht-kaukasisch | 1.581 (14,7) | 46 (9,5) | 46 (7,0) |
| Gewicht (Mittelwert, kg) (SD) | 81,8 (17,0) | 85,7 (13,2) | - |
| BMI (Mittelwert, kg/m²) (SD) | 28,4 (5,0) | 28,7 (3,8) | 28,2 (4,4) (n _{ausw} = 645) |
| >1 MI in Vorgeschichte (n (%)) | | | |
| ja | 1.784 (16,6) | 109 (22,5) | 82 (12,6) |
| Diabetes mellitus (n (%)) | | | |
| ja | 3.484 (32,3) | 202 (41,7) | 184 (28,2) |
| Mehrgefäß-KHK (n (%)) | | | |
| ja | 6.613 (61,4) | 128 (26,5) | 482 (73,8) |
| Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (n (%)) | | | |
| ja | 2.063 (19,5) | 72 (14,9) | 59 (9,0) |
| Raucher zum Zeitpunkt der Rekrutierung (n (%)) | | | |
| Nie-Raucher | 3.794 (35,2) | 135 (27,9) | 237 (36,3) |
| früherer Raucher | 5.175 (48,0) | 236 (48,8) | 321 (49,2) |
| aktiver Raucher | 1.804 (16,7) | 108 (22,3) | 95 (14,5) |
| unbekannt | 6 (0,1) | 5 (1,0) | 0 (0,0) |
| Medikationspflichtige Hypertonie (n (%)) | | | |
| ja | 8.358 (77,5) | 350 (72,3) | 579 (88,7) ^b |
| Medikationspflichtige | | | |

| Studie / Charakteristikum | PEGASUS-TIMI 54-Studie (zulassungskonforme Population) (N ^a =10.779) | Retrospektive Patientenakten-Studie (n=484) | TIGRIS-Studie (n=653) |
|---|---|---|-----------------------|
| Hypercholesterinämie (n (%)) | | | |
| ja | 8.301 (77,0) | 201 (41,5) | 557 (85,3) |
| ^a : FAS; abweichende Angaben werden entsprechend kenntlich gemacht ^b : keine Angabe, ob die Hypertonie medikationspflichtig war n _{ausw} : in der relevanten Teilpopulation ausgewertete Anzahl der Patienten, worauf sich die prozentualen Angaben in dieser Kategorie beziehen BMI: Body Mass Index; KHK: Koronare Herzkrankheit; SD: Standardabweichung [20, 46-48] | | | |

Fazit

Aus der Gegenüberstellung der Charakteristika der zulassungskonformen Patientenpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie und der Patientencharakteristika sowohl der retrospektiven Patientenakten-Studie als auch der TIGRIS-Studie kann gefolgert werden, dass die in der jeweiligen Studie eingeschlossenen Patienten hinsichtlich wesentlicher demographischer und klinischer Parameter vergleichbar sind. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierten Ergebnisse aus der PEGASUS-TIMI 54-Studie können daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Im Rahmen der für die zulassungskonforme Patientenpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.3.1.3.2) wurden die in Tabelle 4-15 genannten Subgruppenmerkmale mit den jeweiligen Merkmalsausprägungen ausgewertet.

Tabelle 4-15: Für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext relevante Subgruppenanalysen

| Subgruppenmerkmal | Ausprägung | Ergebnis bezüglich möglicher Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1) |
|-------------------|--|---|
| Region 1 | Asien und Australien (Australien, China, Japan, Philippinen, Südkorea) vs. Europa und Südafrika (Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien, Ukraine) vs. Nordamerika (Kanada, USA) vs. Südamerika (Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Peru) | <ul style="list-style-type: none"> Kein Beleg oder Hinweis für eine Effektmodifikation |
| Region 2 | Europa vs. Nicht-Europa | <ul style="list-style-type: none"> Hinweis auf Effektmodifikation für den Endpunkt „Dyspnoe“ |

Region 1

Für keinen der in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte zeigte sich für das Merkmal „Region 1“ eine Effektmodifikation.

Region 2

Bezüglich des Endpunkts „Dyspnoe“ zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Region 2“ ($p=0,199$). Der für einen Hinweis auf Effektmodifikation relevante Schwellenwert ($p<0,2$) wurde nur knapp unterschritten. Die Unterschiede zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie bezüglich aufgetretener Dyspnoen fielen für die Subgruppe „Europa“ (RR: 2,25 [1,87; 2,69]) tendenziell besser aus als für die Subgruppe „Nicht-Europa“ (RR: 2,60 [2,17; 3,11]) (siehe Tabelle 4-100). Die Ergebnisse der Subgruppen „Europa“ und „Nicht-Europa“ waren konsistent bezüglich Ausmaß und Richtung im Vergleich zur Gesamtpopulation (RR: 2,42 [2,13; 2,75], siehe Tabelle 4-75).

Fazit

Aufgrund des geringen Vorkommens von Effektmodifikationen regionsbezogener Subgruppenmerkmale (nur ein Hinweis bei einem Endpunkt) ist von einer Übertragbarkeit der im vorliegenden Nutzendossier präsentierten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auch anhand der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auszugehen.

Eignung der PEGASUS-TIMI 54-Studie für die Nutzenbewertung

In der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde Ticagrelor 60 mg + ASS mit einer ASS-Monotherapie bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr

zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses verglichen. Dieses Studiendesign ermöglicht den Vergleich von Ticagrelor 60 mg + ASS mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie.

Die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie festgelegte ASS-Dosierung sollte zwischen 75 und 150 mg betragen und entspricht damit den diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation [1]. Die verwendete ASS-Dosierung fällt ebenso direkt in den vom G-BA als adäquat eingestuften Dosierungsbereich von 75 bis 175 mg für die zweckmäßige Vergleichstherapie [3]. Der Anteil derjenigen Patienten, die ihre ASS-Begleitmedikation nach der Randomisierung in einer Dosierung von <75 bzw. >150 mg einnahmen, betrug in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen maximal 0,4 % (bezogen auf die Gesamtpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie), weshalb diesbezüglich von keiner Ergebnisverzerrung auszugehen ist.

Die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie als Einschlusskriterium festgelegten Risikofaktoren für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses umfassen Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, anamnestisch dokumentierter zweiter vorangegangener MI, angiographisch gesicherter Nachweis einer Mehrgefäß-KHK und chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung [11]. Die Häufigkeit dieser prädefinierten Risikofaktoren in der zulassungskonformen PEGASUS-TIMI 54-Studienpopulation wird in Tabelle 4-13 dargestellt.

Bezüglich der in der PEGASUS-TIMI 54-Studie als Einschlussfaktoren definierte Risikofaktoren liegt eine hinreichend gesicherte Evidenz für ein deutlich erhöhtes Risiko für atherothrombotische kardiovaskuläre Folgeereignisse – einschließlich eines erhöhten Mortalitätsrisikos – vor [25, 50-64].

Insbesondere ein höheres Alter (in der PEGASUS-TIMI 54-Studie operationalisiert als „Alter ≥ 65 Jahre“) stellt dabei einen bedeutsamen Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko infolge eines akuten MI dar (siehe Abbildung 2 [65]).

Zur Relevanz der weiteren in der PEGASUS-TIMI 54-Studie definierten Risikofaktoren siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1.

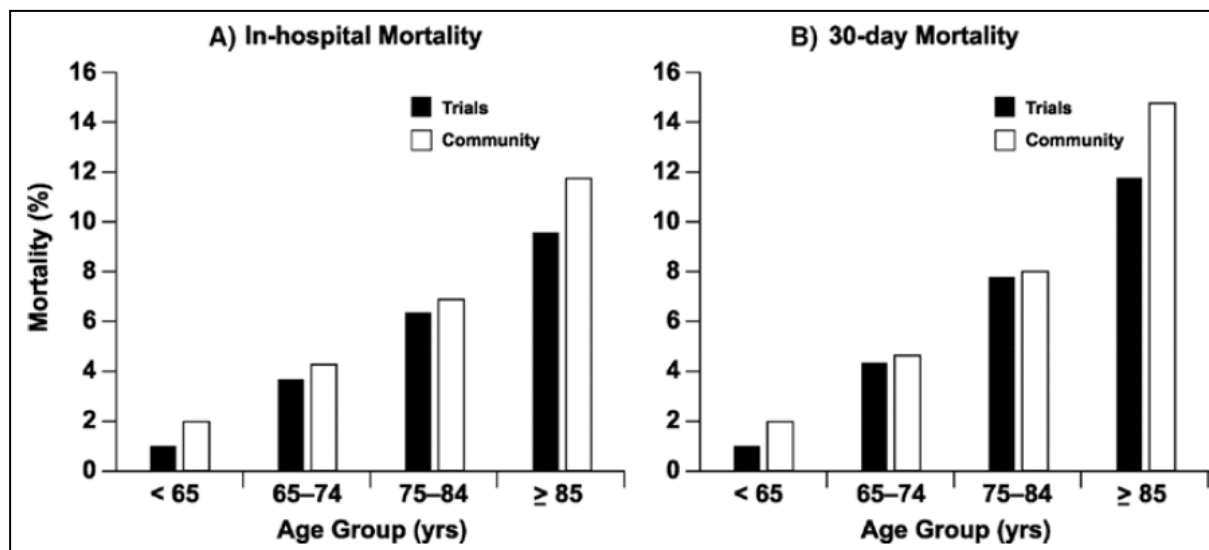


Abbildung 2: Mortalitätsraten nach Alter, Betrachtungsweise und Studientyp [65]

Zudem ist davon auszugehen, dass der Risikofaktor „Alter ≥ 65 Jahre“ nur selten allein vorkommt, da die meisten Patienten multiple Risikofaktoren aufweisen. Dies zeigt sich sowohl an entsprechenden Daten der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten PEGASUS-TIMI 54-Studie als auch an Ergebnissen der retrospektiven Patientenakten-Studie (siehe oben): Beiden Studien ist zu entnehmen, dass etwa die Hälfte aller Patienten mindestens 2 Risikofaktoren aufweisen (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Anzahl Risikofaktoren in der PEGASUS-TIMI 54-Studie und in der retrospektiven Patientenakten-Studie

| Anzahl Risikofaktoren | PEGASUS-Timi 54--Studie | Retrospektive Patientenakten-Studie |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 50,9 % | 41,1 % |
| 2 | 33,6 % | 37,4 % |
| ≥ 3 | 14,9 % | 21,5 % |

Quelle: [20, 47]

Im Rahmen der Primärprävention sowie im Rahmen der derzeit etablierten frühen Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen spielen einige weitere Faktoren eine Rolle, wie z.B. die vom G-BA im Beratungsgespräch genannten Risikofaktoren Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und Rauchen [3].

Diese Risikofaktoren begünstigen die Entstehung und Progression der Atherosklerose und erhöhen damit auch das Risiko für einen Myokardinfarkt. Bei Myokardinfarkt-Patienten

finden sich deshalb diese Risikofaktoren einzeln oder häufig auch in Kombination ([46, 47, 66]).

Bei der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Population handelt es sich jedoch um Patienten mit einem Myokardinfarkt > 1 Jahr zurückliegend und somit um eine erweiterte Sekundärprävention kardiovaskulärer Folgeereignisse. Entsprechend der Leitlinien und der klinischen Praxis ist davon auszugehen, dass diese Patienten zeitnah nach dem aufgetretenen MI eine ärztliche Empfehlung zur Lebensstiländerung erhalten haben, die u.a. einen Rauchstopp vorsieht. Ebenso ist davon auszugehen, dass die betroffenen Patienten gemäß Leitlinienempfehlung unmittelbar nach dem Index-MI und im weiteren Verlauf mit Statinen, Betablockern und ACE-Hemmern behandelt werden. Somit werden bei den Patienten, bei denen ein Myokardinfarkt in der Vergangenheit aufgetreten ist, eine gegebenenfalls vorhandene Fettstoffwechselstörung und/oder Hypertonie kontrolliert. Diese Behandlungen führen zu einer bedeutsamen Reduktion des Risikos für atherothrombotische kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu keiner entsprechenden Behandlung [62, 67-69]. Zudem werden in einschlägigen Tests, die das kardiovaskuläre Ereignisrisiko abschätzen sollen (z.B. PROCAM-Gesundheitstest, SCORE), die Blutdruck- und Cholesterinwerte abgefragt und nicht die entsprechenden Diagnosen [62, 70].

Außerdem sind die Risikofaktoren, wie sie im Rahmen der PEGASUS-TIMI 54-Studie als Einschlusskriterien definiert wurden, für die Patientenselektion besser geeignet als Fettstoffwechselstörung und Hypertonie, weil sie nicht bei fast allen Patienten vorhanden sind, und damit eine bessere Differenzierung erlauben.

Daher sind diese Komorbiditäten nicht für eine Risikostratifizierung für eine erweiterte Sekundärprävention nach einem MI geeignet. Dies wird auch durch die Ergebnisse einer Routinedaten-Studie unterstützt. Nur ein geringer Anteil von Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (circa 8 %) weist ausschließlich eine Hypertonie und/oder Fettstoffwechselstörung, aber keinen der weiter oben genannten Risikofaktoren auf [71].

Daher haben die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs angesprochenen Risikofaktoren Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und Rauchen für die Patienten nach Myokardinfarkt im Rahmen der erweiterten Sekundärprävention nicht mehr den Stellenwert wie in der Primär- und frühen Sekundärprävention.

Die Anteile der Raucher und der Patienten, die mit dem Rauchen aufgehört haben, sind in der PEGASUS-TIMI 54-Studie und in den „real world evidence“ Studien („retrospektive Patientenakten-Studie“) [46] und der TIGRIS-Studie [48], siehe Tabelle 4-14) vergleichbar. Daher bildet die hier zur Nutzenbewertung herangezogene Population die entsprechende Population im deutschen Versorgungsalltag laut Zulassung bzgl. des Risikofaktors „Rauchen“ ab.

Fazit

Die sich durch die berücksichtigten Risikofaktoren ergebende Studienpopulation gibt die von der Zulassung umfasste Zielpopulation im Anwendungsgebiet adäquat und vollständig wieder.

Somit ist die PEGASUS-TIMI 54-Studie für die Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg im hier betrachteten Anwendungsgebiet geeignet und wird hierfür herangezogen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| PEGASUS | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt. In dieser Studie waren die Patienten und die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Double-Dummy-Verfahren). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt / Studie | PEGASUS-TIMI 54 |
|---|--------------------|
| Mortalität | |
| Gesamtmortalität | ja |
| Kardiovaskulärer Tod | ja |
| Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | ja |
| Morbidität | |
| Myokardinfarkt | ja |
| Schlaganfall | ja |
| Instabile Angina pectoris | ja |
| Transitorische ischämische Attacke | ja |
| Dringende Koronarrevaskularisation | ja |
| Stentthrombose | ja |
| Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | ja |
| EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) ^a | ja |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | nein |
| Nebenwirkungen | |
| Unerwünschte Ereignisse | ja |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | ja |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | ja |
| Blutungen | ja |
| Dyspnoe | ja |
| Gicht | ja |
| Bradyarrhythmie | ja |
| Renale unerwünschte Ereignisse | nein ^b |
| <p>a: Der EQ-5D wurde in der PEGASUS-TIMI 54-Studie zur Erfassung von Daten für gesundheitsökonomische Analysen eingesetzt. Die VAS des EQ-5D wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzanalyse dargestellt. Für diesen Endpunkt erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>b: Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz von über 90 % der in der PEGASUS-TIMI 54-Studie untersuchten renalen unerwünschten Ereignisse erfolgt keine Ergebnisdarstellung (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5D; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; VAS: Visuelle Analogskala</p> | |

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von **Gesamtmortalität**

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der aufgetretenen Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache. • Alle Todesfälle wurden von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). • Zur Zensurierung siehe Abschnitt 4.2.5.2, Seite 55; Patienten, bei denen das infrage kommende Ereignis nicht eingetreten ist, wurden frühestens zum Studienende oder wie folgt zensiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lost-to-follow-up-Patienten zum Studienende wurden zu demjenigen Zeitpunkt zensiert, bei dem alle für den entsprechenden Endpunkt notwendigen Angaben zuletzt erhoben wurden. ○ Bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ wurde für Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückgenommen haben, der Zeitpunkt ihres danach eingetretenen Todesfalls aus öffentlich zugänglichen Quellen verwendet. Waren diese Patienten am Leben, erfolgte die Zensurierung zum Zeitpunkt des Studienendes. Waren diese Patienten verstorben, aber der Todeszeitpunkt unklar, erfolgte die Zensurierung zum Zeitpunkt der Rücknahme der Einverständniserklärung. |
| CEC: Klinisches Endpunktkomitee; FAS: Full Analysis Set | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für **Gesamtmortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|-------------------------|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Gesamtmortalität | 5.388 | 206 (4,4 %) | 5.182 (96,2 %) | 5.391 | 256 (5,4 %) | 5.135 (95,3 %) | 0,80 [0,67; 0,96] | 0,018 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

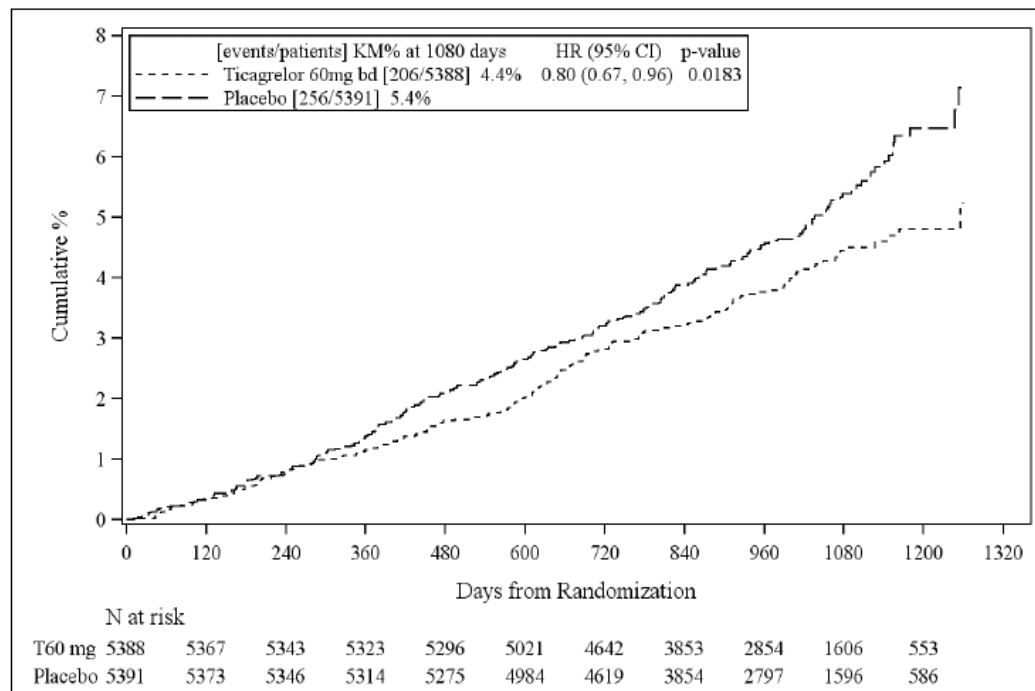


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Gesamtmortalität**

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ (HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018). Das Mortalitätsrisiko konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 20 % reduziert werden. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 5,4 % der Patienten, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 4,4 % der Patienten verstarben (-1 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Kardiovaskulärer Tod – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von **Kardiovaskulärer Tod**

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> Todesfall aufgrund kardiovaskulärer Ursache (plötzlicher Herztod, Tod aufgrund eines MI, Tod aufgrund von Herzversagen, Tod aufgrund eines zerebrovaskulären Ereignisses, Tod aufgrund einer anderen kardiovaskulären Ursache (z.B. Lungenembolie, Aortenerkrankung, kardiovaskuläre Intervention)) oder für den es keinen eindeutigen Nachweis einer nicht-kardiovaskulären Ursache gibt. Alle Todesfälle wurden von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). Zur Zensurierung siehe Abschnitt 4.2.5.2, Seite 55 |
| FAS: Full Analysis Set | |

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Kardiovaskulärer Tod** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für **Kardiovaskulärer Tod** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|----------------------|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Kardiovaskulärer Tod | 5.388 | 119 (2,6 %) | 5.269 (97,8 %) | 5.391 | 167 (3,6 %) | 5.224 (96,9 %) | 0,71 [0,56; 0,90] | 0,004 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

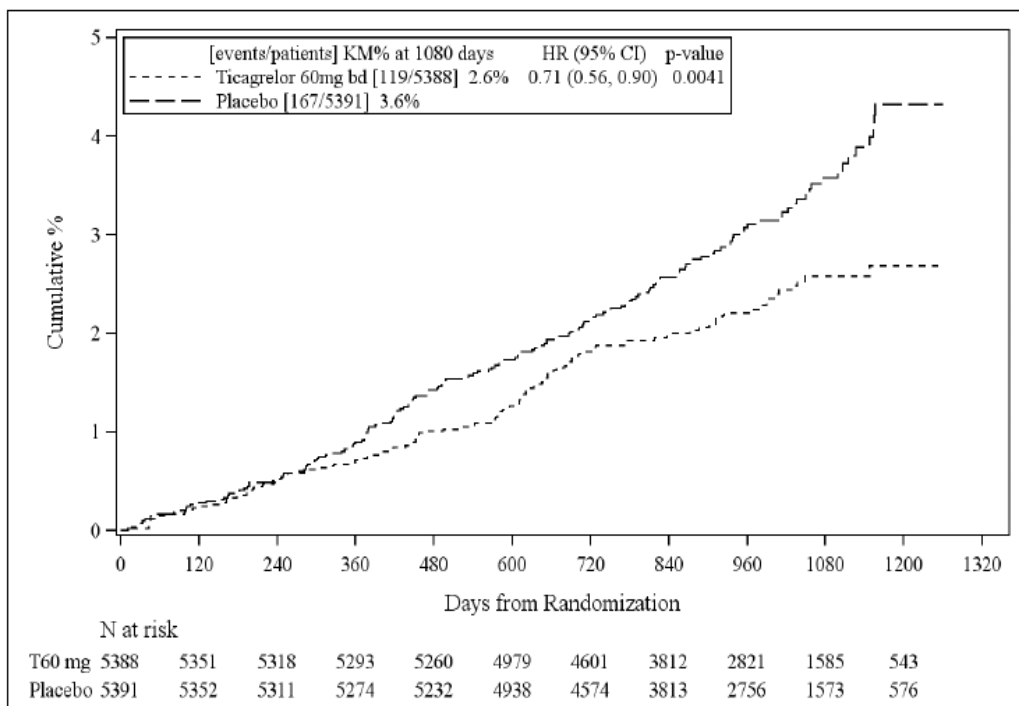


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Kardiovaskulärer Tod**

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod“ (HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004). Das kardiovaskuläre Mortalität wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 29 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 3,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 2,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstarben (-1 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.3 Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von **Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit**

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der aufgetretenen Todesfälle aufgrund eines plötzlichen Herztods, aufgrund eines akuten MI und aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen, die sekundär zu einer Koronarrevaskularisation sind. Alle Todesfälle wurden von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). Zur Zensurierung siehe Abschnitt 4.2.5.2, Seite 55 |
| FAS: Full Analysis Set | |

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für **Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | 5.388 | 75 (1,6 %) | 5.313 (98,6 %) | 5.391 | 104 (2,1 %) | 5.287 (98,1 %) | 0,72 [0,53; 0,97] | 0,028 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

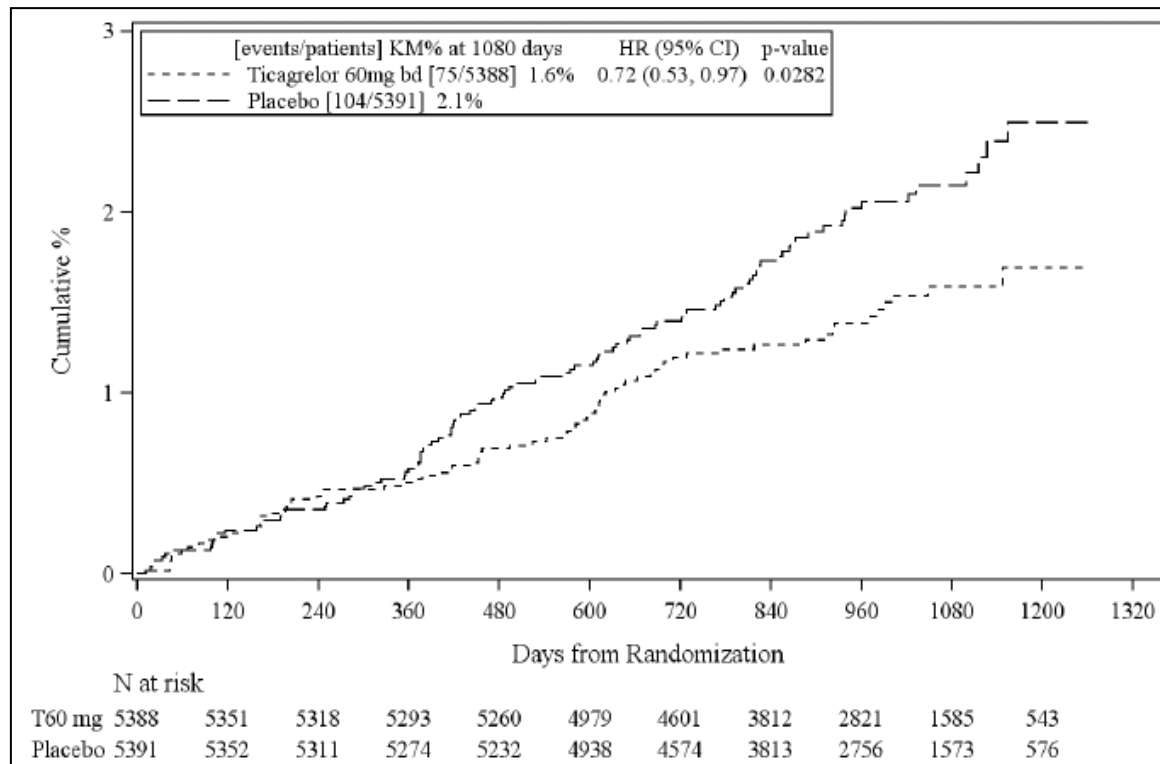


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit**

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ (HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028). Die KHK-Mortalität wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 28 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 2,1 % der Patienten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 1,6 % der Patienten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit verstarben (-0,5 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.4 Myokardinfarkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von **Myokardinfarkt**

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • MI gemäß universeller MI-Definition [21]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei spontanem MI Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls kardialer Biomarker (vorzugsweise Troponin), bei dem mindestens ein Wert über dem 99. Perzentil des oberen Grenzwerts lag, und gleichzeitiges Vorhandensein eines Nachweises einer Myokardischämie durch mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome einer Myokardischämie ▪ Änderungen im EKG (ST-Strecke, T-Wellen, neuer Linksschenkelblock), die auf eine akute Ischämie deuten ▪ Entstehung pathologischer Q-Zacken im EKG ▪ Hinweis für einen neu aufgetretenen Verlust von vitalem Myokard oder für neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung ○ Plötzlicher unerwarteter Herztod (einschließlich Herzstillstand), häufig mit Symptomen, die auf eine Myokardischämie hinweisen und gleichzeitigem Auftreten mit einer vermutlich neuen ST-Hebung oder einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock und/oder Nachweis eines frischen Thrombus durch Koronarangiographie und/oder Autopsie, wobei der Tod vor der Entnahme der Blutprobe eintrat oder bevor kardiale Biomarker im Blut festgestellt werden konnten. ○ PCI-bezogener MI: Anstieg kardialer Biomarker auf mehr als das 3-fache des 99. Perzentils des oberen Grenzwerts innerhalb von 48 Stunden nach PCI.^a ○ CABG-bezogener MI: Anstieg kardialer Biomarker auf mehr als das 5-fache des 99. Perzentils des oberen Grenzwerts innerhalb von 72 Stunden nach CABG sowie entweder neu aufgetretene pathologische Q-Zacken oder neu aufgetretener Linksschenkelblock oder angiographisch nachgewiesener, neu aufgetretener Verschluss eines Bypass-Gefäßes oder einer nativen Koronararterie oder Nachweis eines Verlustes von vitalem Myokard in der Bildgebung.^b ○ Stummer MI: Befund durch EKG oder Bildgebung.^c ○ Pathologische Befunde eines akuten MI, die nicht auf den oben genannten Kriterien basierten. ○ MI wurden in die folgenden Typen eingeteilt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ 1: Spontane Ischämie-bezogene MI aufgrund eines primären koronaren Ereignisses ▪ Typ 2: Sekundäre Infarkte aufgrund ischämischer Imbalance ▪ Typ 3: MI, die zum Tode führen, wobei keine Biomarker verfügbar waren ▪ Typ 4a: Biomarker-Anstieg nach PCI^a ▪ Typ 4b: Gesicherte Stentthrombosen nachgewiesen durch Koronarangiographie oder bei der Autopsie ▪ Typ 5: Biomarker-Anstieg nach CABG^b • Jeder MI wurde von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). |
| | <p>a: Von diesem MI-Typ traten in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie lediglich 1 (Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm) bzw. 2 (ASS-Monotherapie-Arm) Ereignisse auf [20]. Die Patientenrelevanz des Kombinationsendpunkts bzw. der Einzelkomponente (Myokardinfarkt) wird dadurch nicht gemindert.</p> <p>b: Von diesem MI-Typ traten in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie keine Ereignisse auf [20].</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | c: Von diesem MI-Typ traten in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie keine Ereignisse auf [20]. CABG: Koronararterien-Bypass; CEC: Klinisches Endpunktkomitee; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; MI: Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention; |

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Myokardinfarkt** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für **Myokardinfarkt** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|----------------|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Myokardinfarkt | 5.388 | 230 (4,8 %) | 5.158 (95,7 %) | 5.391 | 274 (5,6 %) | 5.117 (94,9 %) | 0,83 [0,70; 0,99] | 0,041 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

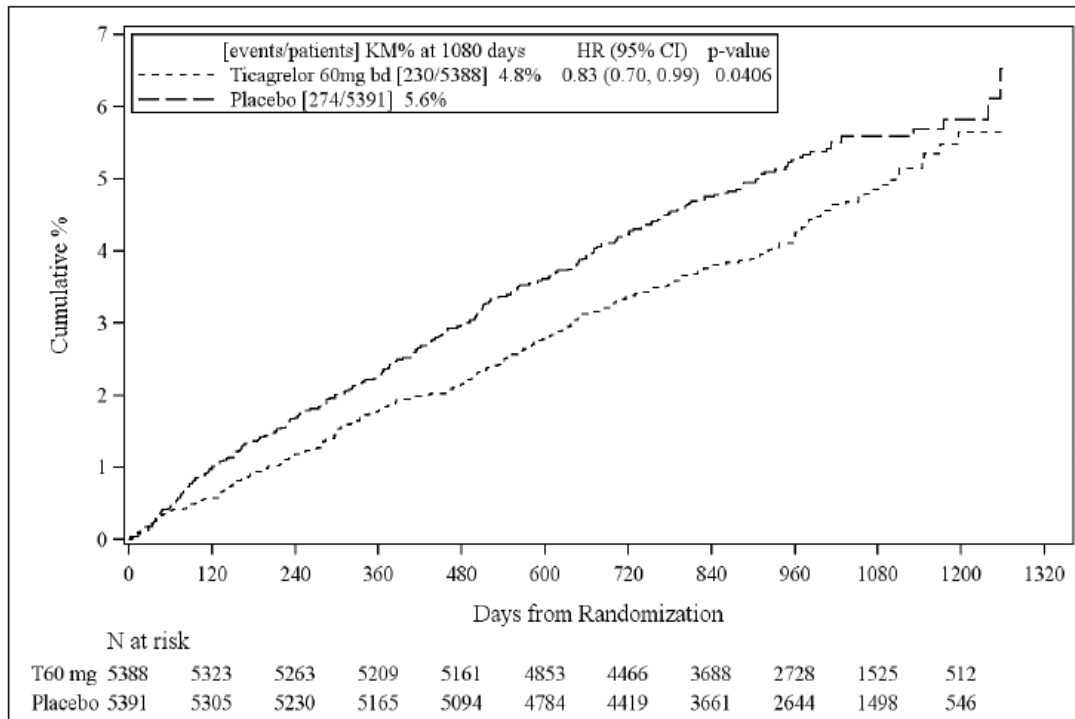


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Myokardinfarkt**

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Myokardinfarkt“ (HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041). Das Risiko für einen Myokardinfarkt wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 17 % reduziert. Nach 36 Monaten ereignete sich bei 5,6 % der Patienten unter ASS-Monotherapie ein Myokardinfarkt, während dies nur bei 4,8 % der Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS der Fall war (-0,8 %).

Die Patientenrelevanz der in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie dokumentierten Myokardinfarkte ist gegeben: Stumme Myokardinfarkte (Befund durch EKG oder Bildgebung) wurden nicht diagnostiziert und PCI-bezogene MI (Anstieg kardialer Biomarker) traten nur bei einem (Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm) bzw. zwei (ASS-Monotherapie-Arm) Patienten auf. CABG-bezogene MI gab es in der Studie nicht [20].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.5 Schlaganfall – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von **Schlaganfall**

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Akute Episode einer neurologischen Dysfunktion, die auf eine vaskuläre Ursache im ZNS zurückzuführen war. Ein Schlaganfall sollte durch bildgebende Verfahren (z.B. CT oder MRT) dokumentiert werden. Ebenso konnten Nachweise aus einer Autopsie die Diagnose des Schlaganfalls bestätigen. Sofern möglich, wurden Schlaganfälle wie folgt klassifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär ischämischer Schlaganfall: Akute Episode einer fokalen Hirn-, Spinal- oder retinalen Dysfunktion, die durch einen Infarkt von ZNS-Gewebe verursacht und durch bildgebende Verfahren dokumentiert wurde. Ein primär ischämischer Infarkt konnte auch einer hämorrhagischen Transformation unterliegen (d.h. zunächst kein Nachweis einer Blutung in der Bildgebung, aber dafür in nachfolgenden bildgebenden Untersuchungen). ○ Primär hämorrhagischer Schlaganfall: Akute Episode einer fokalen oder globalen Hirn-, Spinal- oder retinalen Dysfunktion, die durch eine nicht-traumatische intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoide Blutung verursacht wurde, gemäß Dokumentation durch Neurobildgebung oder Autopsie. Mikroblutungen (<10mm), die nur im MRT ersichtlich sind, wurden nicht als hämorrhagischer Schlaganfall gewertet. Subdurale und epidurale Blutungen wurden nicht als Schlaganfälle, sondern als intrakranielle Blutungen gewertet. • Ein Schlaganfall unbekannter Ätiologie wurde als „nicht-klassifizierter Schlaganfall“ eingestuft, sofern der Schlaganfall weder durch bildgebende Verfahren noch durch andere Maßnahmen bestimmt werden konnte. • Jeder Schlaganfall wurde von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). |
| CEC: Klinisches Endpunktkomitee; CT: Computertomographie; FAS: Full Analysis Set; MRT: Magnetresonanztomographie; ZNS: Zentrales Nervensystem | |

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des

Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für **Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--------------|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Schlaganfall | 5.388 | 71 (1,5 %) | 5.317 (98,7 %) | 5391 | 95 (2,0 %) | 5.296 (98,2 %) | 0,74 [0,55; 1,01] | 0,058 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

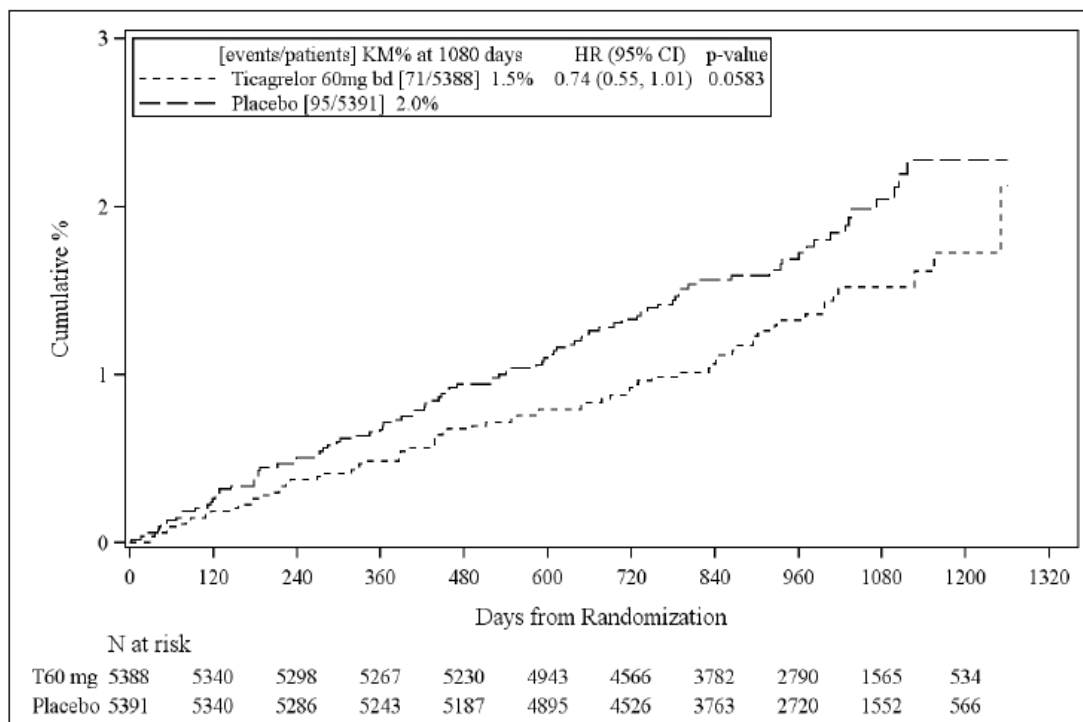


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Schlaganfall**

In der PEGASUS-TIMI 54-Studie ereigneten sich insgesamt nur wenige Schlaganfälle (bei < 2 % der Patienten).

Schlaganfälle traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie numerisch seltener auf (HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058), d.h. das Risiko für einen Schlaganfall wurde um 26 % reduziert. Durch die unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie geringere Ereignisrate nach 36 Monaten (1,5 % vs. 2,0 %) zeigte sich ein Trend zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS bezüglich Schlaganfällen, wobei eine statistische Signifikanz aufgrund der geringen Ereignishäufigkeiten nur knapp verfehlt wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.6 Instabile Angina pectoris – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von **Instabile Angina pectoris**

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Instabile Angina pectoris <ul style="list-style-type: none"> ○ Ischämische Brustschmerzen (oder vergleichbar) im Ruhezustand für ≥ 10 Minuten, die bei der finalen Diagnose als Myokardischämie eingestuft wurden und innerhalb von 24 Stunden eine Hospitalisierung erforderlich machen . ○ Kein Anstieg Nekrose-bezogener kardialer Biomarker. ○ Vorliegen objektiver Nachweise einer Ischämie durch mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neue oder sich verschlechternde Änderungen der ST- oder T-Wellen in ≥ 2 anatomisch angrenzenden Ableitungen im Ruhe-EKG (weder Linksherzhypertrophie noch Linksschenkelblock vorliegend) <ul style="list-style-type: none"> • Transiente (< 20 Minuten) ST-Hebung am J-Punkt $\geq 0,2$ mV bei Männern ($> 0,25$ mV bei Männern < 40 Jahre) oder $\geq 0,15$ mV bei Frauen in den Ableitungen V2-V3 und/oder $\geq 0,1$ mV in anderen Ableitungen oder • Horizontale oder abfallende ST-Senkung $\geq 0,10$ mV oder • T-Wellen-Inversion $\geq 0,2$ mV ▪ Eindeutiger Nachweis einer Myokardischämie durch eine Myokardszintigraphie (deutlich reversibler Perfusionsdefekt), Stress-Echokardiographie (reversible Wandbewegungsstörung) oder durch ein MRT (myokardiales Perfusionsdefizit unter pharmakologischem Stress), die in Verdacht steht, die Symptome der Myokardischämie zu verursachen. ▪ Angiographischer Nachweis einer ≥ 70 %-igen Läsion und/oder eines Thrombus in einer epikardialen Koronararterie, welche in Verdacht stehen, die Symptome der Myokardischämie zu verursachen. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). |
| EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; MRT: Magnetresonanztomographie | |

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Instabile Angina pectoris** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für **Instabile Angina pectoris** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---------------------------|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Instabile Angina pectoris | 5.388 | 32 (0,7 %) | 5.356 (99,4 %) | 5.391 | 29 (0,6 %) | 5.362 (99,5 %) | 1,10 [0,66; 1,82] | 0,714 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

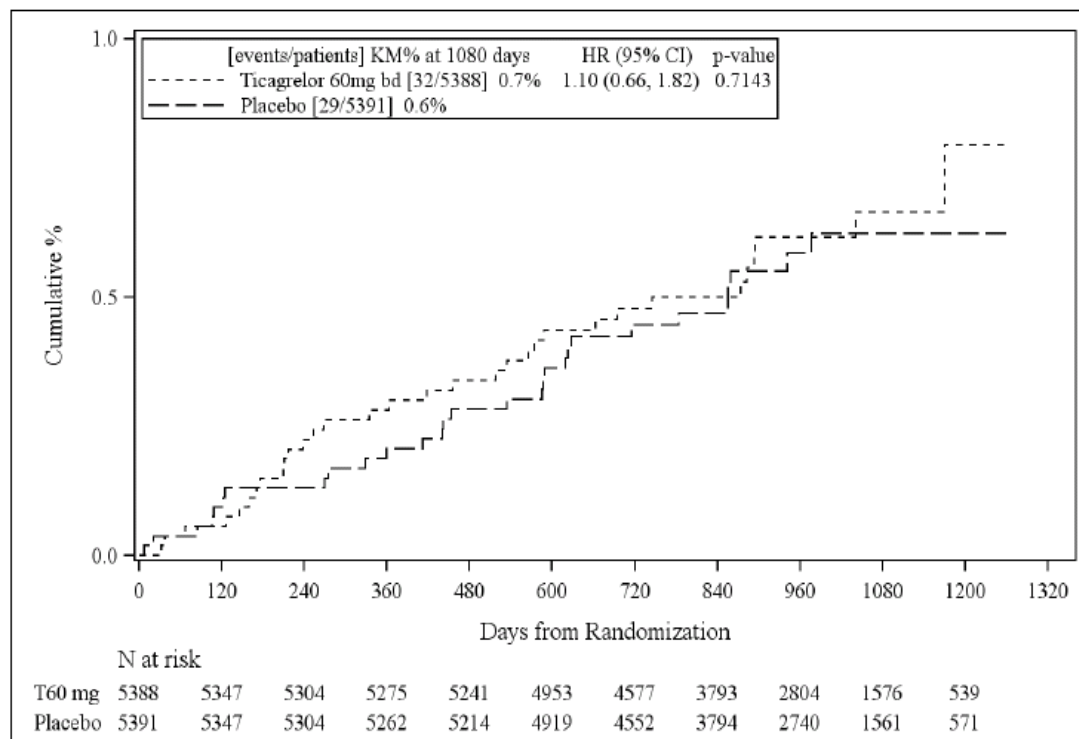


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Instabile Angina pectoris**

Instabile Angina pectoris trat in der PEGASUS-TIMI 54-Studie insgesamt sehr selten (bei < 1 % der Patienten) auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Instabile Angina pectoris“ festgestellt werden (HR: 1,10 [0,66; 1,82]; p=0,714).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.7 Transitorische ischämische Attacke – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von **Transitorische ischämische Attacke**

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Transitorische Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina ohne Anhalt für einen akuten Infarkt verursacht wird [72]. • Die Patienten mussten innerhalb von 48 Stunden nach den zuletzt aufgetretenen neurologischen Symptomen hospitalisiert werden. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). |
| FAS: Full Analysis Set | |

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Transitorische ischämische Attacke** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für **Transitorische ischämische Attacke** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|------------------------------------|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Transitorische ischämische Attacke | 5.388 | 10 (0,2 %) | 5.378 (99,8 %) | 5.391 | 15 (0,3 %) | 5.376 (99,7 %) | 0,66 [0,30; 1,48] | 0,315 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

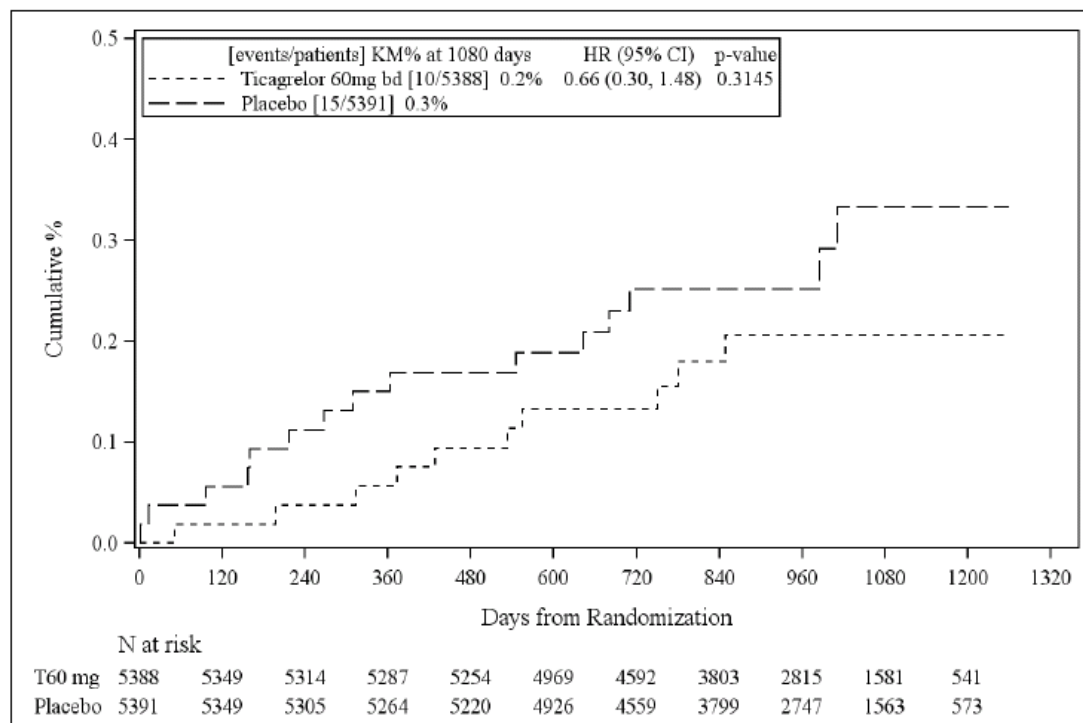


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Transitorische ischämische Attacke**

Transitorische ischämische Attacken traten in der PEGASUS-TIMI 54-Studie insgesamt sehr selten (bei < 0,5 % der Patienten) auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Transitorische ischämische Attacke“ festgestellt werden (HR: 0,66 [0,30; 1,48]; p=0,315).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.8 Dringende Koronarrevaskularisation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von **Dringende Koronarrevaskularisation**

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Die Diagnose einer dringenden Koronarrevaskularisation wurde gestellt, wenn die beiden folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ischämische Brustschmerzen (oder vergleichbar) im Ruhezustand, die ≥ 10 Minuten dauerten oder wiederholte Episoden im Ruhezustand, die ≥ 5 Minuten dauerten und vor der finalen Diagnose als Myokardischämie eingestuft wurden. ○ Notwendige Hospitalisierung und perkutane Koronarrevaskularisation innerhalb von 7 Tagen nach Eintreten der Symptome oder chirurgische Koronarrevaskularisation innerhalb von 14 Tagen nach Eintreten der Symptome. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). |
| FAS: Full Analysis Set | |

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Dringende Koronarrevaskularisation** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für **Dringende Koronarrevaskularisation** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Transitorische ischämische Attacke | 5.388 | 49 (1,0 %) | 5.339 (99,1 %) | 5.391 | 60 (1,2 %) | 5.331 (98,9 %) | 0,81 [0,56; 1,19] | 0,282 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

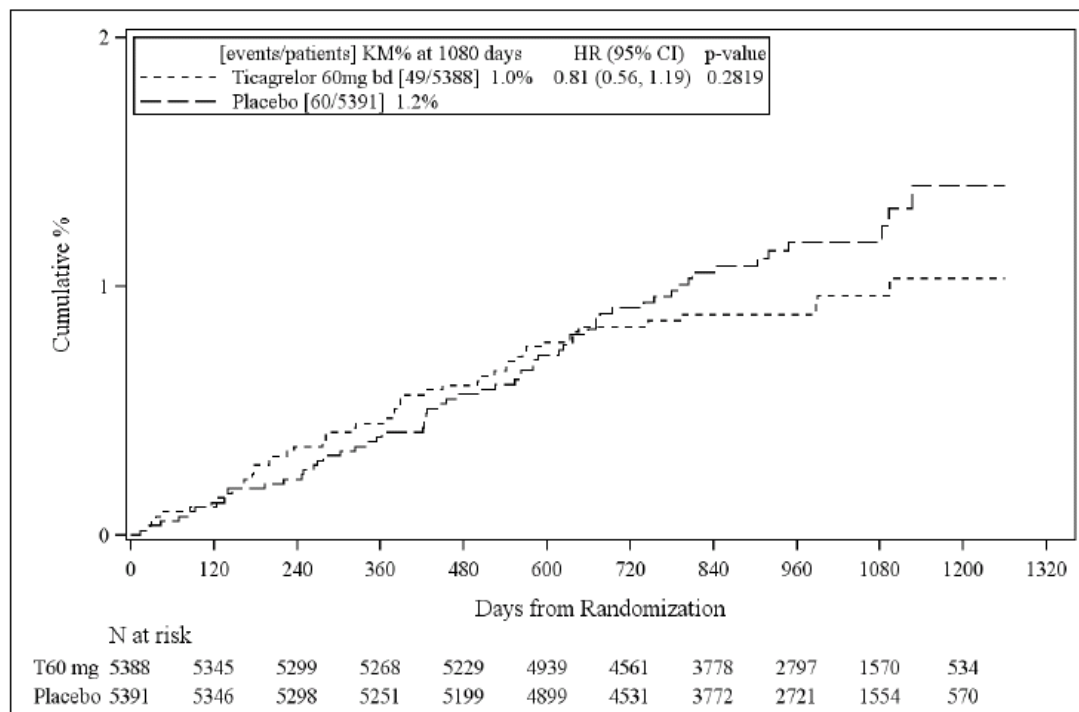


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Dringende Koronarrevaskularisation**

Dringende Koronarrevaskularisationen waren in der PEGASUS-TIMI 54-Studie selten erforderlich (bei < 1,2 % der Patienten) auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Dringende Koronarrevaskularisation“ festgestellt werden (HR: 0,81 [0,56; 1,19]; p=0,282).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.9 Stentthrombose – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von **Stentthrombose**

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden „definitive“, „wahrscheinliche“ und „mögliche“ Stentthrombosen gemäß Academic Research Consortium Definition [30] berücksichtigt: • „Definitive“ Stentthrombosen waren definiert als das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms bei gleichzeitigem Nachweis eines Thrombus oder einer Okklusion aus einer Angiographie oder Autopsie. „Wahrscheinliche“ Stentthrombosen umfassen nicht näher geklärte Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach dem entsprechenden Eingriff oder einen akuten Myokardinfarkt, bei dem das entsprechende Gefäß betroffen ist, ohne angiographischen Nachweis. „Mögliche“ Stentthrombosen umfassen alle nicht näher geklärten Todesfälle, die mindestens 30 Tage nach dem entsprechenden Eingriff eintraten. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). • Für Patienten, die vor der Randomisierung einen Stent hatten, wurde die Zeit ab Randomisierung bis zur Stentthrombose gewertet. • Für Patienten, die nach der Randomisierung einen Stent erhielten, wurde die Zeit ab dem Zeitpunkt der Stentimplantation bis zur Stentthrombose gewertet. • Hatte ein Patient mehrere Stents und konnte die Stentthrombose nicht einem bestimmten Stent zugeordnet werden, wurde angenommen, dass die Stentthrombose in dem zuletzt eingesetzten Stent stattfand. |
| FAS: Full Analysis Set | |

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Stentthrombose** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für **Stentthrombose** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|----------------|------------------------|------------|----------------|--------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Stentthrombose | 4.440 ^a | 34 (0,8 %) | 4.406 (99,2 %) | 4.433 ^a | 44 (1,0 %) | 4.389 (99,0 %) | 0,77 [0,49; 1,21] | 0,256 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

a: Patienten, die vor der Studie einen Koronarstent hatten oder während der Studie erhielten.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

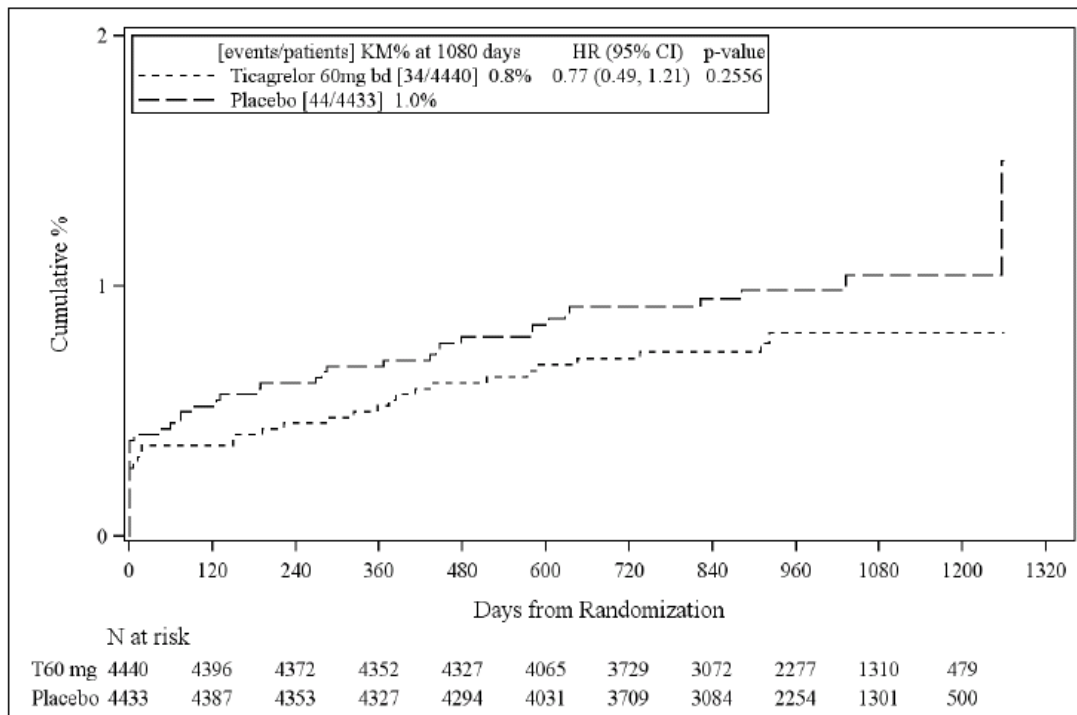


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt **Stentthrombose**

Stentthrombosen traten in der PEGASUS-TIMI 54-Studie insgesamt selten (bei ≤ 1 % der Patienten) auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Stentthrombose“ festgestellt werden (HR: 0,77 [0,49; 1,21]; p=0,256).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.10 Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von **Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“**

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Eintreten eines der Ereignisse des kombinierten Endpunkts: Kardiovaskulärer Tod^a, nicht-tödlicher Myokardinfarkt^b oder nicht-tödlicher Schlaganfall^c. • Jeder MI/Schlaganfall/Todesfall wurde von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. • Sofern zunächst ein MI/Schlaganfall auftrat, wurde dieses Ereignis für den Kombinationsendpunkt gezählt, unabhängig davon, ob der Patient infolge des MI/Schlaganfalls gestorben war oder nicht. Die Analyse der Einzelkomponenten berücksichtigt alle ersten MI/Schlaganfälle zum Zeitpunkt des jeweiligen Auftretens. Die im Rahmen des Kombinationsendpunkts verwendete Bezeichnung „nicht-tödlich“ bei MI/Schlaganfall dient nur zur Verdeutlichung, dass tödliche MI/Schlaganfälle nicht zweimal gezählt wurden (z.B. als MI und als kardiovaskulärer Tod). Folglich entspricht die Summe der Anzahl Patienten mit Ereignis der Einzelkomponenten nicht der Anzahl Patienten mit Ereignis des Kombinationsendpunkts. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). • Zur Zensurierung siehe Abschnitt 4.2.5.2, Seite 55. • Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombinationsendpunkt: „Gesamt mortalität^f, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ ○ Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation^d“ ○ Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit^e, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ |
| <p>CEC: Klinisches Endpunktkomitee; FAS: Full Analysis Set; MI: Myokardinfarkt; a: Zur Operationalisierung von „Kardiovaskulärer Tod“ siehe Tabelle 4-22. b: Zur Operationalisierung von „Myokardinfarkt“ siehe Tabelle 4-28. c: Zur Operationalisierung von „Schlaganfall“ siehe Tabelle 4-31. d: Zur Operationalisierung von „Dringende Koronarrevaskularisation“ siehe Tabelle 4-40. e: Zur Operationalisierung von „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ siehe Tabelle 4-25. f: Zur Operationalisierung von „Gesamt mortalität“ siehe Tabelle 4-19.</p> | |

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für **Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Kombinationsendpunkt: "Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall" | 5.388 | 373 (7,9 %) | 5.015 (93,1 %) | 5.391 | 463 (9,6 %) | 4.928 (91,4 %) | 0,80 [0,70; 0,91] | 0,001 |
| Kardiovaskulärer Tod | 5.388 | 119 (2,6 %) | 5.269 (97,8 %) | 5.391 | 167 (3,6 %) | 5.224 (96,9 %) | 0,71 [0,56; 0,90] | 0,004 |
| Myokardinfarkt | 5.388 | 230 (4,8 %) | 5.158 (95,7 %) | 5.391 | 274 (5,6 %) | 5.117 (94,9 %) | 0,83 [0,70; 0,99] | 0,041 |
| Schlaganfall | 5.388 | 71 (1,5 %) | 5.317 (98,7 %) | 5.391 | 95 (2,0 %) | 5.296 (98,2 %) | 0,74 [0,55; 1,01] | 0,058 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

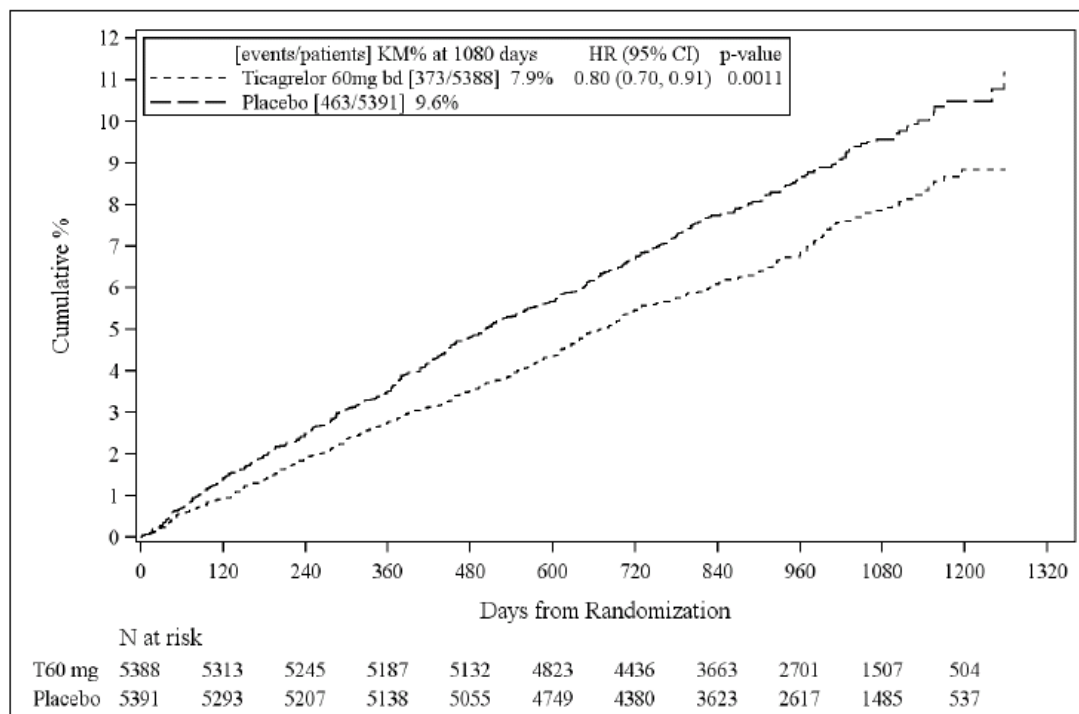


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den **Kombinationsendpunkt** „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ (HR: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,001). Das Risiko für eines der schwerwiegenden Ereignisse des Kombinationsendpunkts wurde um 20 % reduziert. Nach 36 Monaten trat unter ASS-Monotherapie bei 9,6 % der Patienten eines der Ereignisse des Kombinationsendpunkts auf, während dies unter Ticagrelor 60 mg nur bei 7,9 % der Patienten der Fall war (-1,7 %). Ticagrelor 60 mg wirkte auf alle drei Komponenten des Kombinationsendpunkts in vergleichbarer und relevanter Weise.

Unter Ticagrelor 60 mg + ASS traten im Vergleich zu ASS-Monotherapie statistisch signifikant seltener Todesfälle aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004) und Myokardinfarkte (HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041) auf. Die jeweiligen Ereignisraten nach 36 Monaten (Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie) betragen 2,6 % vs. 3,6 % (kardiovaskulärer Tod) und 4,8 % vs. 5,6 % (Myokardinfarkte).

Die Patientenrelevanz der in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie dokumentierten Myokardinfarkte ist gegeben: Stumme Myokardinfarkte (Befund durch EKG oder Bildgebung) wurden nicht diagnostiziert und PCI-bezogene MI (Anstieg kardialer Biomarker) traten nur bei 1 (Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm) bzw. 2 (ASS-Monotherapie-Arm) Patienten. CABG-bezogene MI gab es in der Studie nicht [20].

Insgesamt traten in der Studie wenige Schlaganfälle auf. Diese waren unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie numerisch seltener (HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058), d.h. das Risiko für einen Schlaganfall wurde um 26 % reduziert. Die unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie geringere Ereignisrate nach 36 Monaten (1,5 % vs. 2,0 %) zeigte einen Trend zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS. Eine statistische Signifikanz wurde aufgrund der geringen Ereignishäufigkeiten nur knapp verfehlt.

Die bezüglich des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ festgestellte Überlegenheit von Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber ASS-Monotherapie blieb über den gesamten Verlauf der Studie konsistent erhalten. Die Differenz der Ereignisraten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie nahm während der 36-monatigen Beobachtungsdauer kontinuierlich zu (siehe Abbildung 12).

Sensitivitätsanalysen: Kombinationsendpunkt „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“, Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“ und Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Zur genaueren Betrachtung des primären Kombinationsendpunktes werden weitere Kombinationsendpunkte als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Zur Operationalisierung wird auf die Operationalisierung der Einzelkomponenten verwiesen (siehe Tabelle 4-19, Tabelle 4-22, Tabelle 4-25, Tabelle 4-28, Tabelle 4-31, und Tabelle 4-40).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen **Kombinationsendpunkt „Gesamt mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“**, **Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“** und **Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“**

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|-------------|----------------|------------------|--------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Kombinationsendpunkt „Gesamt mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 5.388 | 443 (9,4 %) | 4.945 (91,8 %) | 5.391 | 535 (11,0 %) | 4.856 (90,1 %) | 0,82 [0,72; 0,93] | 0,002 |
| Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“ | 5.388 | 417 (8,7 %) | 4.971 (92,3 %) | 5.391 | 516 (10,6 %) | 4.875 (90,4 %) | 0,80 [0,70; 0,91] | <0,001 |
| Kombinationsendpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | 5.388 | 348 (7,3 %) | 5.040 (93,5 %) | 5.391 | 427 (8,8 %) | 4.964 (92,1 %) | 0,81 [0,70; 0,93] | 0,003 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

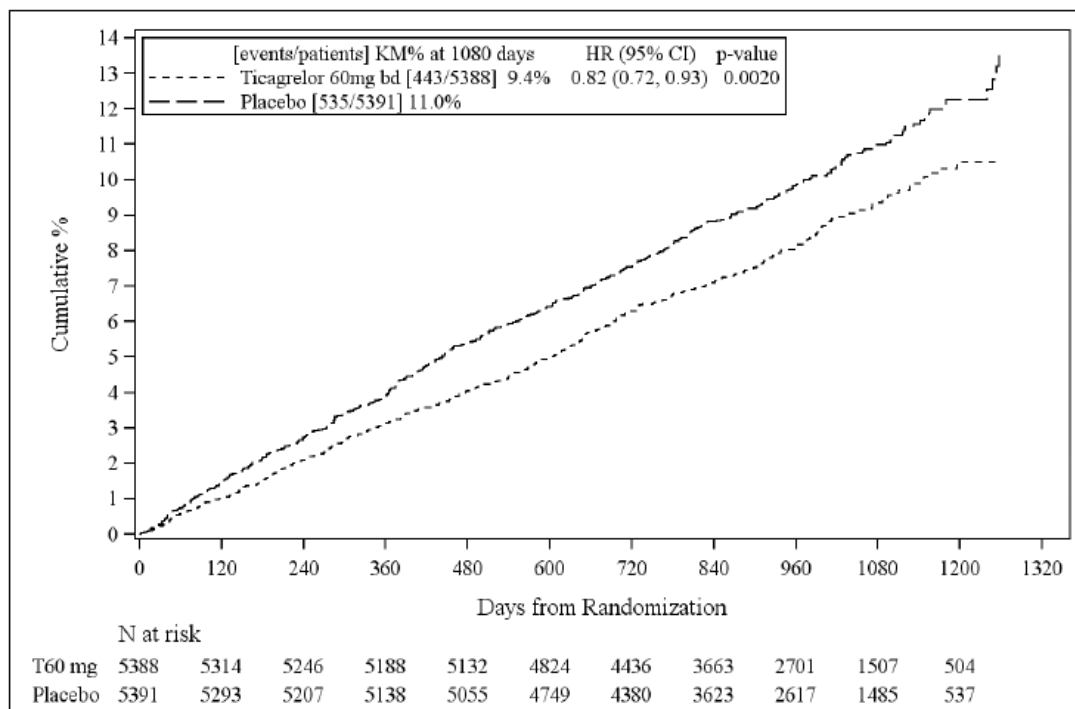


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse **Kombinationsendpunkt** „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

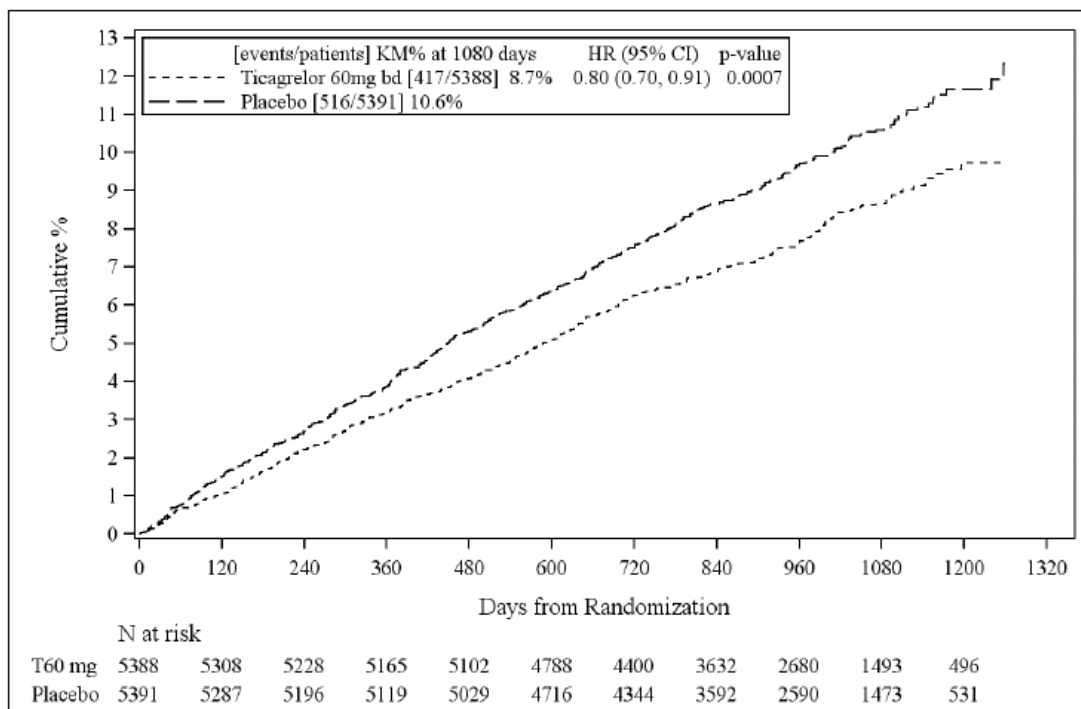


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse **Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“**

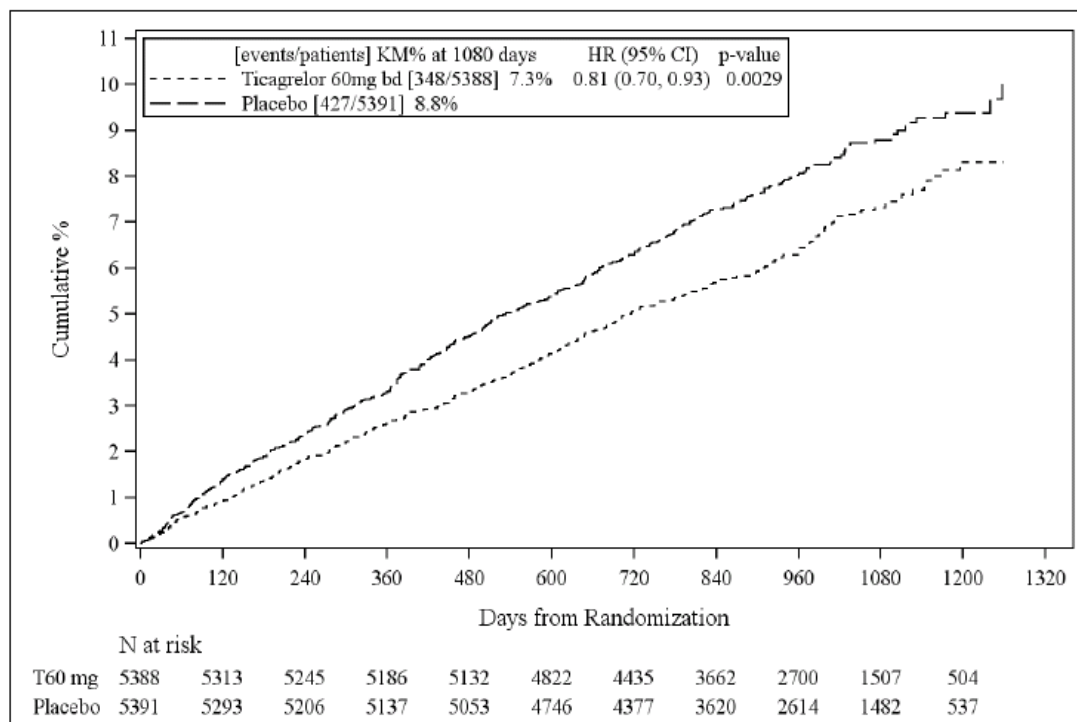


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse **Kombinationsendpunkt** „**Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall**“

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der Kombinationsendpunkte „Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“, „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“ bzw. „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ waren vergleichbar mit den Ergebnissen des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“.

Es zeigte sich eine 18- bis 20 %-ige Risikoreduktion unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie.

Auch unter Hinzunahme des Ereignisses „dringende Koronarrevaskularisation“ bzw. nach Variation der Definition einer der Komponenten des Kombinationsendpunkts („Gesamtmortalität“, „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“) im Rahmen der Sensitivitätsanalysen blieb der statistisch signifikante Vorteil von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie für den Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ in der gleichen Größenordnung erhalten.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes der PEGASUS-TIMI 54-Studie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.11EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von **EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)**

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> Der EQ-5D bzw. die VAS wurde den Patienten zu den Visiten 1 (Studienbeginn), 4 (nach 8 Monaten), 5 (nach 12 Monaten) und zur Studienabschlussvisite vorgelegt. Sollte ein Patient die Studie nach Visite 5 fortsetzen, erfolgte die Erhebung alle 6 Monate bis zum Ende der Studienteilnahme. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (alle randomisierten Patienten). |
| EQ-5D: EuroQol-5D; FAS: Full Analysis Set; VAS: Visuelle Analog Skala | |

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | nein | ja | ja | hoch |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber (Patienten) waren verblindet. Der Nicht-Berücksichtigungsanteil ab dem Auswertungszeitpunkt Monat 8 beträgt > 10 % in beiden Armen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für **EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---------------|------------------------|------------|------|------------------|------------|------|---|--------|
| | N | Mittelwert | SD | N | Mittelwert | SD | MWD [95 %-KI] | p-Wert |
| Studienbeginn | 5.197 | 75,5 | 17,4 | 5.212 | 75,8 | 17,2 | -0,3 [-1,0; 0,3] | 0,34 |
| 8 Monate | 4.437 | 76,9 | 15,6 | 4.624 | 76,9 | 16,0 | -0,0 [-0,7; 0,6] | 0,97 |
| 12 Monate | 4.354 | 77,2 | 15,2 | 4.535 | 77,0 | 16,0 | 0,2 [-0,4; 0,9] | 0,54 |
| 18 Monate | 4.032 | 77,5 | 15,0 | 4.216 | 77,7 | 15,4 | -0,2 [-0,8; 0,5] | 0,64 |

Ein höherer Wert bedeutet einen besseren Gesundheitszustand.
Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.
ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; vs.: versus

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)“ festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von **Unerwünschte Ereignisse**

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Exposition gegenüber einem Medikament, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand konnte ein Symptom (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm) sein. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA-Version 17.0 kodiert. Gemäß der primären Analyse bezüglich Sicherheit in der PEGASUS-TIMI 54-Studie werden im vorliegenden Nutzendossier diejenigen UE dargestellt, die ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation („on treatment“) aufgetreten sind. Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich Inzidenzdichten dargestellt (siehe 4.2.5.4). |
| MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set | |

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Unerwünschte Ereignisse** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für **Unerwünschte Ereignisse** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|-------------------------|------------------------|----------------|------------------|----------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Unerwünschte Ereignisse | 5.322 | 4.022 (75,6 %) | 5.331 | 3.696 (69,3 %) | 1,37 [1,26; 1,49] | 1,09 [1,06; 1,12] | 0,062 [0,045; 0,080] | <0,001 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.
a: bezieht sich auf RR
ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,09 [1,06; 1,12]; $p < 0,001$).

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse unter Ticagrelor 60 mg + ASS als duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie liegt erwartungsgemäß höher als unter einer ASS-Monotherapie.

Dabei ist zu beachten, dass nicht alle unter dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ gezählten Ereignisse patientenrelevant sind, da auch z. B. Veränderungen der Laborwerte als UE erfasst wurden.

Sensitivitätsanalysen: Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzdichten)Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen **Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzdichten)**

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie |
|-------------------------|------------------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|---|
| | N | n (%) | ID ^a | N | n (%) | ID ^a | IDD [95 %-KI] |
| Unerwünschte Ereignisse | 5.322 | 4.022 (75,6 %) | 35,94 | 5.331 | 3.696 (69,3 %) | 30,67 | 5,27 [3,78; 6,76] |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

a: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen dividiert durch die gesamte Behandlungsdauer über alle Patienten je Studienarm * 100. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 11.191,11 Jahre (Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm) bzw. 12.051,74 Jahre (ASS-Monotherapie-Arm)

ASS: Acetylsalicylsäure; ID: Inzidenzdichte (pro 100 Patientenjahre); IDD: Inzidenzdichten-Differenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus

Die Ergebnisse der für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ mittels Inzidenzdichten durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-53), auf das einer der folgenden Punkte zutrif: <ul style="list-style-type: none"> ○ Führt zum Tod ○ Ist unmittelbar lebensbedrohlich ○ Führt zu Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung ○ Führt zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität ○ Ist eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler ○ Ist ein medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden könnte oder eine Behandlung erforderlich macht, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern • (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA-Version 17.0 kodiert. Gemäß der primären Analyse bezüglich Sicherheit in der PEGASUS-TIMI 54-Studie werden im vorliegenden Nutzendossier diejenigen UE dargestellt, die ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation („on treatment“) aufgetreten sind. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). • Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die keine Blutungen waren, sowie Inzidenzdichten dargestellt (siehe 4.2.5.4). |
| MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set | |

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|----------------|------------------|----------------|---|-------------------|-----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 5.322 | 1.178 (22,1 %) | 5.331 | 1.178 (22,1 %) | 1,00 [0,91; 1,10] | 1,00 [0,93; 1,08] | 0,000 [-0,016; 0,016] | 0,963 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | | |
| a: bezieht sich auf RR | | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ festgestellt werden (RR: 1,00 [0,93; 1,08]; p=0,963).

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (exklusive Blutungsereignisse), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Inzidenzdichten)

Die Analyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die keine Blutungen waren, bietet sich im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung an, um eine Doppelzählung unerwünschter Ereignisse zu vermeiden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (exklusive Blutungsereignisse)**

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|----------------|------------------|----------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (exklusive Blutungsereignisse) | 5.322 | 1.044 (19,6 %) | 5.331 | 1.111 (20,8 %) | 0,93 [0,84; 1,02] | 0,94 [0,87; 1,02] | -0,012 [-0,028; 0,003] | 0,116 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | | |
| a: bezieht sich auf RR | | | | | | | | |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Inzidenzdichten)**

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie |
|---|------------------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|---|
| | N | n (%) | ID ^a | N | n (%) | ID ^a | IDD [95 %-KI] |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 5.322 | 1.178 (22,1 %) | 10,53 | 5.331 | 1.178 (22,1 %) | 9,77 | 0,75 [-0,07; 1,57] |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | |
| a: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen dividiert durch die gesamte Behandlungsdauer über alle Patienten je Studienarm * 100. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 11.191,11 Jahre (Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm) bzw. 12.051,74 Jahre (ASS-Monotherapie-Arm) | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; ID: Inzidenzdichte (pro 100 Patientenjahre); IDD: Inzidenzdichten-Differenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | |

Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die keine Blutungen waren, zeigte sich im Vergleich zu allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowohl eine Reduktion des RR als auch eine Tendenz zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie (RR: 0,94 [0,87; 1,02]; p=0,116).

Die Ergebnisse der für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ mittels Inzidenzdichten durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.14 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------------|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (siehe Tabelle 4-53) abbrechen. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). • Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich Inzidenzdichten dargestellt (siehe 4.2.5.4). |
| SAS: Safety Analysis Set | |

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | |
|---|------------------------|--------------|------------------|-------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 5.322 | 829 (15,6 %) | 5.331 | 429 (8,0 %) | 2,11 [1,86; 2,39] | 1,94 [1,73; 2,16] | 0,075 [0,063; 0,088] | <0,001 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

a: bezieht sich auf RR

ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,94 [1,73; 2,16]; $p < 0,001$).

Den Schweregrad der UE, die zum Therapieabbruch führten, stuften die Prüfer hauptsächlich als mild (37 % aller Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE) oder moderat (53 % aller Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE) ein. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden hauptsächlich den Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zugeordnet (siehe Tabelle 4-65).

Tabelle 4-65: Anzahl Patienten mit **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** nach Schweregrad und Systemorganklasse

| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse / Schweregrad / Systemorganklasse | Ticagrelor 60 mg + ASS (N=5.322) | ASS-Monotherapie (N=5.331) |
|---|---|---------------------------------------|
| Gesamt ^a | 829 (100 %) | 429 (100 %) |
| Mild | 306 (37%) | 142 (33 %) |
| Moderat | 440 (53 %) | 195 (45 %) |
| Schwer | 126 (15 %) | 102 (24 %) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 275 (33 %) | 47 (11 %) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 154 (19 %) | 73 (17 %) |
| a: Patienten mit mehreren Ereignissen wurden nur 1x gezählt Bei den Schweregraden „mild“, „moderat“ und „schwer“ und bei den Systemorganklassen waren Doppelzählungen möglich. | | |

Bei der Interpretation der Ergebnisse des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ist die Doppelzählung identischer Ereignisse aus dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zu berücksichtigen.

Sensitivitätsanalysen: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Inzidenzdichten)Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Inzidenzdichten)**

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie |
|---|------------------------|--------------|-----------------|------------------|-------------|-----------------|---|
| | N | n (%) | ID ^a | N | n (%) | ID ^a | IDD [95 %-KI] |
| Unerwünschte Ereignisse | 5.322 | 829 (15,6 %) | 7,41 | 5.331 | 429 (8,0 %) | 3,56 | 3,85 [3,24; 4,45] |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. | | | | | | | |
| a: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen dividiert durch die gesamte Behandlungsdauer über alle Patienten je Studienarm * 100. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 11.191,11 Jahre (Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm) bzw. 12.051,74 Jahre (ASS-Monotherapie-Arm) | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; ID: Inzidenzdichte (pro 100 Patientenjahre); IDD: Inzidenzdichten-Differenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | |

Die Ergebnisse der für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ mittels Inzidenzdichten durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.15 Blutungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von **Blutungen**

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PEGASUS | <p><u>Blutungen gemäß „TIMI“-Definition</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Blutung wurde gemäß „TIMI“-Definition als schwere Blutung definiert (schwere Blutung (TIMI)), wenn einer der folgenden Punkte zutraf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödliche Blutung (Blutung, die innerhalb von 7 Tagen unmittelbar zum Tod führte) oder ○ Intrakranielle Blutung oder ○ Andere schwere Blutung: Klinisch offensichtliche Zeichen für eine Blutung, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) assoziiert war. • Eine Blutung wurde gemäß „TIMI“-Definition als schwere oder leichte Blutung definiert (schwere oder leichte Blutung (TIMI)), wenn einer der folgenden Punkte zutraf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere „TIMI“-Blutung wie oben definiert oder ○ Leichte „TIMI“-Blutung definiert als klinisch offensichtliche Zeichen für eine Blutung (auch aus Bildgebung), die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um 3 g/dl bis < 5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um 9 % bis < 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) assoziiert war. • Jede Blutung wurde von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). <p><u>Blutungen gemäß „PLATO“-Definition</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Sensitivitätsanalyse werden schwere Blutungen nach der „PLATO“-Definition dargestellt, die wie folgt definiert waren <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödliche/lebensbedrohliche Blutung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tödliche Blutung ▪ Intrakranielle Blutung ▪ Intraperikardiale Blutung mit kardialer Tamponade ▪ Hypovolämischer Schock oder schwere Hypotonie aufgrund von Blutungen, die mit Vasopressoren/inotropen Substanzen oder einer Operation behandelt werden mussten ▪ Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) ▪ Transfusion von 4 oder mehr Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten) aufgrund von Blutungen ○ Andere schwere Blutung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung, die zu erheblicher Behinderung führte (z.B. intraokular mit andauerndem Verlust der Sehkraft) ▪ Klinisch offensichtliche oder sichtbare Blutung, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um 3-5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um 9 bis < 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) assoziiert war ▪ Blutungen, die eine Transfusion von 2-3 Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate) erforderlich machten <p>CEC: Klinisches Endpunktkomitee; PLATO: Platelet inhibition and patient outcomes; SAS: Safety Analysis Set; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction</p> |

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Blutungen** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für **Blutungen** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Schwere Blutung (TIMI) | 5.322 | 94 (2,5 %) | 5.228 (98,2 %) | 5.331 | 43 (1,1 %) | 5.288 (99,2 %) | 2,36 [1,65; 3,39] | <0,001 |
| Tödliche Blutung | 5.322 | 9 (0,3 %) | 5.313 (99,8 %) | 5.331 | 11 (0,3 %) | 5.320 (99,8 %) | 0,88 [0,37; 2,13] | 0,783 |
| Intrakranielle Blutung | 5.322 | 23 (0,7 %) | 5.299 (99,6 %) | 5.331 | 18 (0,5 %) | 5.313 (99,7 %) | 1,38 [0,74; 2,55] | 0,309 |
| Andere schwere Blutung (TIMI) | 5.322 | 68 (1,7 %) | 5.254 (98,7 %) | 5.331 | 19 (0,5 %) | 5.312 (99,6 %) | 3,87 [2,33; 6,43] | <0,001 |
| | | | | | | | | |
| Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | 5.322 | 141 (3,8 %) | 5.181 (97,4 %) | 5.331 | 58 (1,5 %) | 5.273 (98,9 %) | 2,62 [1,93; 3,56] | <0,001 |
| <p>Patienten konnten mehrere Blutungseignisse erlebt haben und wurden daher ggf. doppelt gezählt. Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54. ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; vs.: versus</p> | | | | | | | | |

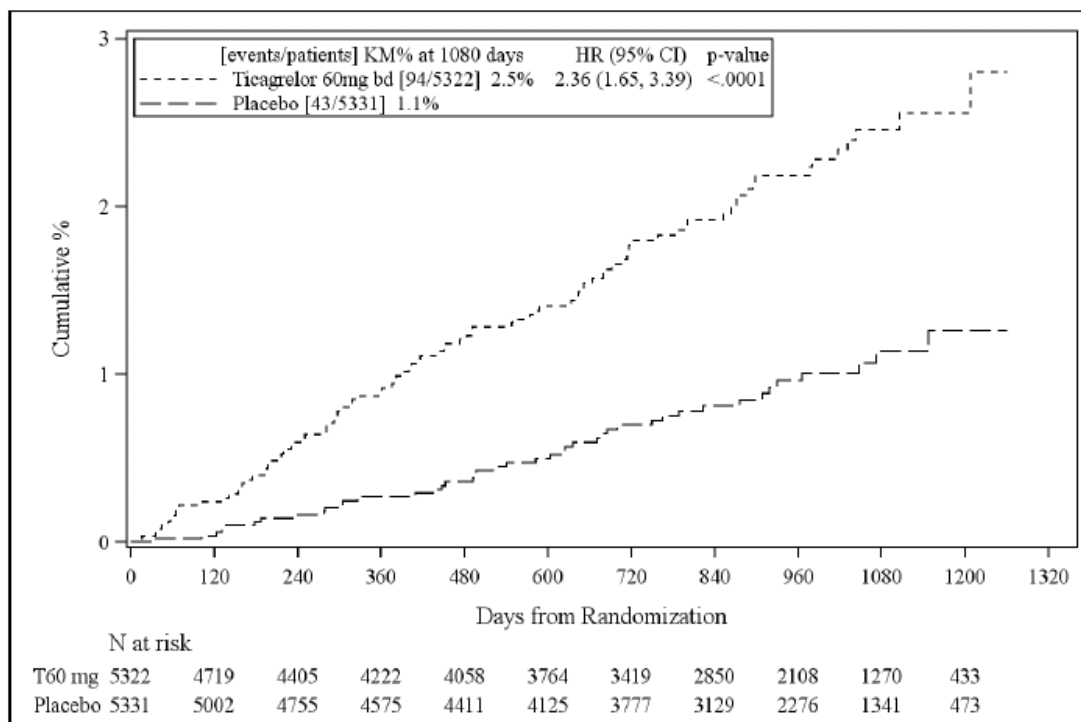


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für **Schwere Blutung (TIMI)**

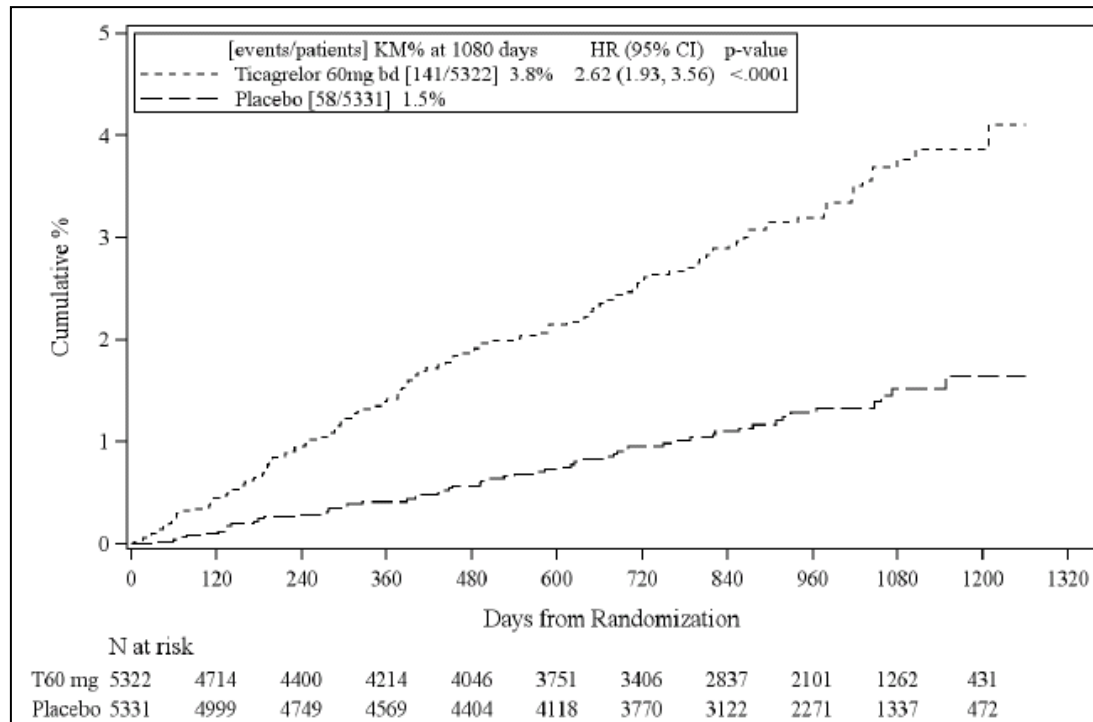


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für **Schwere oder leichte Blutung (TIMI)**

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts Blutungen („Schwere Blutung (TIMI)“ (HR: 2,36 [1,65; 3,39]; $p < 0,001$); „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“ (HR: 2,62 [1,93; 3,56]; $p < 0,001$)).

„Schwere Blutungen (TIMI)“ ereigneten sich in der Studie insgesamt selten (bei < 3 % der Patienten unter einer bis zu 3-jährigen Behandlung). „Schwere Blutungen (TIMI)“ traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie statistisch signifikant häufiger auf (94 von 5.322 Patienten (2,5 %) im Vergleich zu 43 von 5.331 Patienten (1,1 %)). Dies entspricht einer Differenz von nur 1,4 % über einen Zeitraum von 3 Jahren, bzw. rechnerisch 0,47 % pro Jahr.

Die schwerwiegendsten Blutungsereignisse, tödliche und intrakranielle Blutungen, traten jedoch sehr selten und unter Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie mit vergleichbarer Inzidenz auf. Lediglich bei „anderen schweren Blutungen (TIMI)“ gab es signifikant mehr Ereignisse unter Ticagrelor 60 mg + ASS als unter ASS-Monotherapie.

Von den „schweren Blutungen (TIMI)“ traten traumatische und prozedurale Blutungen unter Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber ASS-Monotherapie vergleichbar häufig auf. Lediglich spontane Blutungen waren mit Ticagrelor 60 mg + ASS häufiger als mit ASS-Monotherapie. Insgesamt waren die spontanen Blutungen in beiden Behandlungsarmen während der bis zu 3-jährigen Behandlungsdauer jedoch selten (69 (1,3 %) versus 28 (0,5 %), siehe Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Anzahl Patienten mit **schweren Blutungen (TIMI)** nach Ursache

| Schwere Blutung (TIMI) / Ursache | Ticagrelor 60 mg + ASS (N=5.322) | ASS-Monotherapie (N=5.331) |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Gesamt | 94 (1,8 %) | 43 (0,8 %) |
| Spontan | 69 (1,3 %) | 28 (0,5 %) |
| Prozedural | 12 (0,2 %) | 9 (0,2 %) |
| Traumatisch | 13 (0,2 %) | 6 (0,1 %) |

Die Angaben in Klammern sind naive Prozente, keine Kaplan-Meier-Prozente.
Patienten wurden ggf. in mehr als einer Kategorie gezählt.

Die unter Ticagrelor 60 mg + ASS aufgetretenen „schweren Blutungen (TIMI)“ waren größtenteils den Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zuzuordnen (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-71: Anzahl Patienten mit **schweren Blutungen (TIMI)** nach Systemorganklasse

| Schwere Blutung (TIMI) / Systemorganklasse | Ticagrelor 60 mg + ASS (N=5.322) | ASS-Monotherapie (N=5.331) |
|--|---|---------------------------------------|
| Gesamt | 94 (1,77 %) | 43 (0,81 %) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 43 (0,81 %) | 11 (0,21 %) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 25 (0,47 %) | 14 (0,26 %) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 9 (0,17 %) | 12 (0,23 %) |
| Sonstige | 18 (0,34 %) | 7 (0,13 %) |

Die Angaben in Klammern sind naive Prozente, keine Kaplan-Meier-Prozente.
Patienten wurden ggf. in mehr als einer Kategorie gezählt.

Der Großteil der Patienten mit „schweren Blutungen (TIMI)“ (circa 60 %) setzte die Studienbehandlung trotz dieses Ereignisses fort. Unter allen Therapieabbrüchen, die sich aufgrund einer Blutung ereigneten, waren „schwere Blutungen (TIMI)“ unterrepräsentiert.

In der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde erwartungsgemäß eine erhöhte Blutungsgefahr unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmungstherapie im Vergleich zu ASS-Monotherapie festgestellt.

Die Interpretation der erhöhten Blutungsrate unter Ticagrelor 60 mg + ASS sollte jedoch vor dem Hintergrund der 20 % niedrigeren Gesamtmortalität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1), der 29 % niedrigeren kardiovaskulären Mortalität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2), der 28 % niedrigeren KHK-Mortalität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) und der um 17 % gesenkten Inzidenz von Myokardinfarkten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4) erfolgen.

Sensitivitätsanalyse: Schwere Blutung (PLATO)

Zur Validierung der Ergebnisse des Endpunkts Blutungen werden ergänzend Ergebnisse zu in der PEGASUS-TIMI 54-Studie aufgetretenen Blutungen nach „PLATO“-Definition dargestellt.

Tabelle 4-72: Sensitivitätsanalyse **Schwere Blutung (PLATO)**

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|-------------------------|------------------------|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Schwere Blutung (PLATO) | 5.322 | 145 (3,9 %) | 5.177 (97,3 %) | 5.331 | 59 (1,5 %) | 5.272 (98,9 %) | 2,65 [1,96; 3,59] | <0,001 |

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; PLATO: Platelet inhibition and patient outcomes; vs.: versus

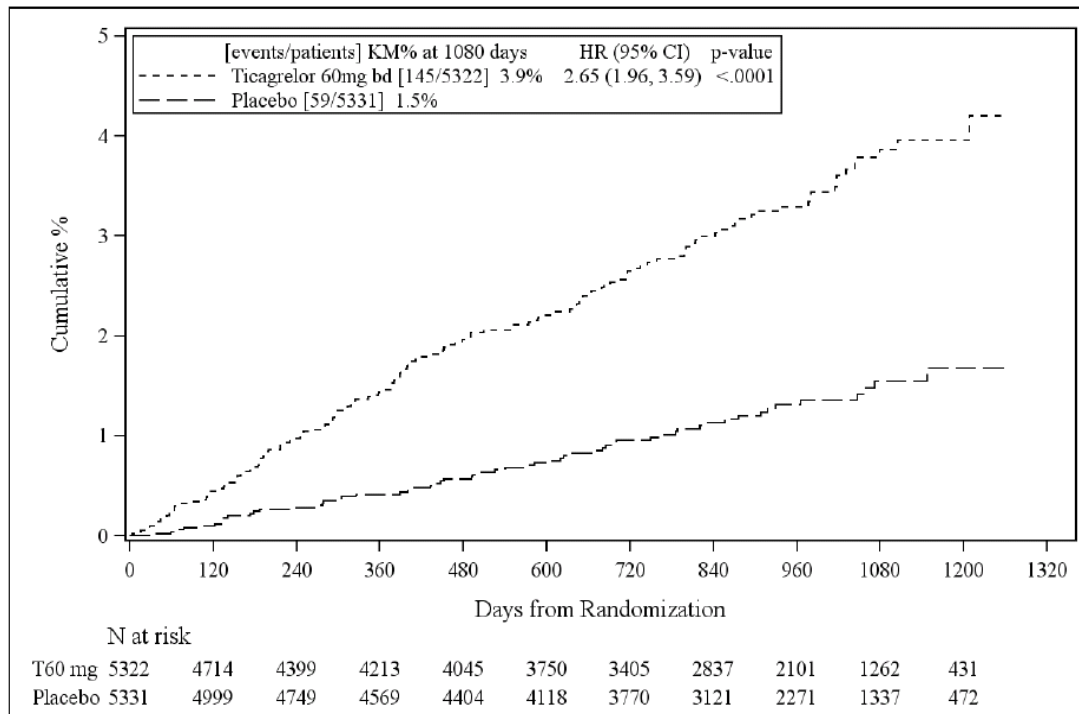


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse **Schwere Blutung (PLATO)**

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Blutungen“ unter Verwendung der PLATO-Definition („Schwere Blutung (PLATO)“) bestätigten die Ergebnisse der Blutungs-Analysen gemäß der Definitionen „Schwere Blutung (TIMI)“ und „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“. Die Unterschiede zwischen „Schwere Blutung (PLATO)“ und „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“ waren minimal. Schwere Blutungen nach „PLATO“-Definition traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS erwartungsgemäß häufiger auf als unter ASS-Monotherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.16 Dyspnoe – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von **Dyspnoe**

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Eintreten eines Dyspnoe-bezogenen unerwünschten Ereignisses. Folgende MedDRA-preferred terms wurden hierbei berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe (dyspnoea) ○ Belastungsdyspnoe (dyspnoea exertional) ○ Ruhedyspnoe (dyspnoea at rest) ○ Nächtliche Dyspnoe (nocturnal dyspnoea) ○ Paroxysmale Dyspnoe (dyspnoea paroxysmal) • Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). • Ergänzend werden schwerwiegende Dyspnoe-bezogene unerwünschte Ereignisse dargestellt. |
| MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set | |

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Dyspnoe** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für **Dyspnoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|----------|------------------------|--------------|------------------|-------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Dyspnoe | 5.322 | 738 (13,9 %) | 5.331 | 306 (5,7 %) | 2,64 [2,30; 3,04] | 2,42 [2,13; 2,75] | 0,081 [0,070; 0,093] | <0,001 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

a: bezieht sich auf RR

ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Dyspnoe“ (RR: 2,42 [2,13; 2,75]; $p < 0,001$).

Dyspnoen waren in der Regel benigne, reversible und insbesondere bei Therapiebeginn auftretende unerwünschte Ereignisse. Den Schweregrad stuften die Prüferärzte meist als mild (61 %) oder moderat (34 %) ein. Bei < 5 % der Patienten wurden schwere Dyspnoen beobachtet. Schwerwiegende Dyspnoen (SUE) traten äußerst selten auf (Ticagrelor 60 mg + ASS 0,4 % der Patienten; ASS-Monotherapie: 0,1 % der Patienten). Bei 79 % der Patienten der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe bildete sich die Dyspnoe wieder zurück.

Mehr als ein Viertel der Dyspnoe-UE (201 Patienten mit Ereignis, 27,2 % [$n = 738$]) traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS während der ersten 3 Tage der Behandlung auf (ASS-Monotherapie: 22 Patienten mit Ereignis, 7,2 % [$n = 306$]). Im weiteren Verlauf der Behandlung näherten sich die Dyspnoe-Inzidenzen in beiden Studienarmen kontinuierlich aneinander an. Nach Tag 180 entwickelten 227 Patienten der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und 178 Patienten der ASS-Monotherapie-Gruppe erstmals eine Dyspnoe.

Die beinahe vergleichbare Inzidenz in beiden Studienarmen spricht dafür, dass der überwiegende Teil der nach 180 Tagen Therapie aufgetretenen Dyspnoen in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, sondern z.B. auf in dieser Patientenpopulation mögliche Begleiterkrankungen wie z.B. eine beginnende Herzinsuffizienz oder Atemwegserkrankungen zurückgeführt werden könnten. Damit lag bei etwa einem Drittel der Dyspnoe-UE unter Ticagrelor 60 mg + ASS vermutlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation vor. Diese Vermutung wird durch die Tatsache untermauert, dass bei 36 % (269 von 738 Patienten) der Ticagrelor-Patienten mit Dyspnoe die Prüferärzte einen kausalen Zusammenhang zwischen diesem unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation verneinten.

Von 738 Patienten mit mindestens einer Dyspnoe brach weniger als ein Drittel (222 von 738) die Therapie mit Ticagrelor 60 mg + ASS ab, davon 73 (10 %) innerhalb eines Tages. Die entsprechenden Dyspnoen klassifizierten die Prüferärzte hauptsächlich als mild (29 %) oder moderat (60 %).

Tabelle 4-76: Analyse der Anzahl Patienten mit **Dyspnoen**

| Dyspnoe | Ticagrelor 60 mg + ASS (N=5.322) | ASS-Monotherapie (N=5.331) |
|--|---|---------------------------------------|
| Patienten mit mindestens 1 Dyspnoe | 738 (13,9 %) | 306 (5,7 %) |
| Mild | 479 (9,0 %) | 225 (4,2 %) |
| Moderat | 265 (5,0 %) | 81 (1,5 %) |
| Schwer | 36 (0,7 %) | 8 (0,2 %) |
| | | |
| Schwerwiegende UE | 20 (0,4 %) | 5 (0,1 %) |
| | | |
| Patienten mit nicht zurückgebildeter Dyspnoe | 157 (3,0 %) | 108 (2,0 %) |
| Patienten mit zurückgebildeter Dyspnoe | 581 (10,9 %) | 198 (3,7 %) |
| | | |
| Therapieabbruch aufgrund jeglicher Dyspnoe ^a | 222 (4,2 %) | 35 (0,7 %) |
| Mild | 65 (1,2 %) | 11 (0,2 %) |
| Moderat | 134 (2,5 %) | 20 (0,4 %) |
| Schwer | 23 (0,4 %) | 4 (0,1 %) |
| Therapieabbruch innerhalb eines Tages nach Auftreten der Dyspnoe | | |
| Gesamt | 73 (1,4 %) | 11 (0,2 %) |
| Permanent | 53 (1,0 %) | 9 (0,2 %) |
| Vorübergehend und Wiederaufnahme der Therapie | 27 (0,5 %) | 2 (0,0 %) |
| | | |
| Kausaler Zusammenhang vermutet | 469 (8,8 %) | 114 (2,1 %) |
| | | |
| Zeit bis zum Auftreten der ersten Dyspnoe | N=738 (100 %) | N=306 (100 %) |
| 1-3 Tage | 201 (27,2 %) | 22 (7,2 %) |
| 4-7 Tage | 50 (6,8 %) | 13 (4,2 %) |
| 8-30 Tage | 104 (14,1 %) | 22 (7,2 %) |
| 31-90 Tage | 73 (9,9 %) | 36 (11,8 %) |
| 91-180 Tage | 83 (11,2 %) | 35 (11,4 %) |
| > 180 Tage | 227 (30,8 %) | 178 (58,2 %) |
| Patienten wurden ggf. in mehr als einer Kategorie gezählt. | | |
| a: Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.17 Gicht – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von **Gicht**

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> • Eintreten eines Gicht-bezogenen unerwünschten Ereignisses. Folgende MedDRA-preferred terms wurden hierbei berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gicht (gout) ○ Gichtarthritis (gouty arthritis) ○ Uratnephropatie (urate nephropathy) • Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). • Ergänzend werden schwerwiegende Gicht-bezogene unerwünschte Ereignisse dargestellt. |
| MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set | |

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Gicht** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für **Gicht** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | |
|----------|------------------------|------------|------------------|------------|---|-------------------|-----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Gicht | 5.322 | 78 (1,5 %) | 5.331 | 55 (1,0 %) | 1,43 [1,01; 2,02] | 1,42 [1,01; 2,00] | 0,004 [-0,000; 0,009] | 0,044 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

a: bezieht sich auf RR

ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Gicht-UE traten in der PEGASUS-TIMI 54-Studie insgesamt selten (1,5 % der Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS; 1,0 % der Patienten unter ASS-Monotherapie) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Gicht“ (RR: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,44).

Den Schweregrad der Gicht-UE unter Ticagrelor 60 mg + ASS stuften die Prüferärzte hauptsächlich als mild (53 % der Patienten mit Gicht-UE) oder moderat (45 % der Patienten mit Gicht-UE) bezüglich des Schweregrades ein. Einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation bejahten die Prüferärzte bei lediglich 11 Patienten (0,2 %) unter Ticagrelor 60 mg + ASS.

Gicht-UE führten lediglich bei je einem Patienten innerhalb eines Tages nach Auftreten in Ticagrelor 60 mg + ASS- und ASS-Monotherapie-Gruppe zu einer vorläufigen Unterbrechung der Therapie. Permanente Therapieabbrüche aufgrund von Gicht-UE erfolgten in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe bei keinem Patienten und in der ASS-Monotherapie-Gruppe bei drei Patienten.

Gicht-SUE traten mit Ticagrelor 60 mg + ASS nicht auf. Lediglich in der ASS-Monotherapie-Gruppe wurde ein Gicht-SUE berichtet. Urat-Nephropathien wurden weder unter Ticagrelor 60 mg + ASS noch unter ASS-Monotherapie beobachtet.

Tabelle 4-80: Analyse der Anzahl Patienten mit **Gicht**

| Gicht | Ticagrelor 60 mg + ASS (N=5.322) | ASS-Monotherapie (N=5.331) |
|---|---|---------------------------------------|
| Patienten mit mindestens 1 Gicht | 78 (1,5 %) | 55 (1,0 %) |
| Mild | 44 (0,8 %) | 36 (0,7 %) |
| Moderat | 37 (0,7 %) | 18 (0,3 %) |
| Schwer | 2 (0,0 %) | 4 (0,1 %) |
| Schwerwiegend | 0 (0,0 %) | 1 (0,0 %) |
| | | |
| Kausaler Zusammenhang vermutet | 11 (0,2 %) | 2 (0,0 %) |
| | | |
| Patienten mit nicht zurückgebildeter Gicht | 24 (0,5 %) | 13 (0,2 %) |
| Patienten mit zurückgebildeter Gicht | 54 (1,0 %) | 42 (0,8 %) |
| | | |
| Tage vom Auftreten der nicht zurückgebildeten Gicht bis zum Studienende oder Tod (Median) | 411,5 | 291,0 |
| | | |
| Therapieabbruch aufgrund von Gicht | 1 (0,0 %) | 4 (0,1 %) |
| | | |
| Therapieabbruch innerhalb eines Tages nach Auftreten der Gicht | | |
| Gesamt | 1 (0,0 %) | 4 (0,1 %) |
| Permanent | 0 (0,0 %) | 3 (0,1 %) |
| Vorübergehend und Wiederaufnahme der Therapie | 1 (0,0 %) | 1 (0,0 %) |
| Patienten wurden ggf. in mehr als einer Kategorie gezählt. | | |

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.18 Bradyarrhythmie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von **Bradyarrhythmie**

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PEGASUS | <ul style="list-style-type: none"> Eintreten eines Bradyarrhythmie-bezogenen unerwünschten Ereignisses (u.a. Bradykardie, AV-Block) Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS (Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen). |
| AV-Block: Atrioventrikulärer Block; SAS: Safety Analysis Set | |

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Bradyarrhythmie** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PEGASUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für **Bradyarrhythmie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | |
|-----------------|------------------------|------------|------------------|------------|---|-------------------|-----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Bradyarrhythmie | 5.322 | 99 (1,9 %) | 5.331 | 85 (1,5 %) | 1,21 [0,90; 1,63] | 1,21 [0,90; 1,62] | 0,003 [-0,002; 0,008] | 0,199 |

Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54.

a: bezieht sich auf RR

ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Bradyarrhythmien traten in der PEGASUS-TIMI 54-Studie insgesamt selten (bei <1,9 % der Patienten) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Bradyarrhythmie“ (RR: 1,21 [0,90; 1,62]; p=0,199).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nachfolgend finden sich die Ergebnisse entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik für Subgruppenanalysen. Traten weniger als 15 Ereignisse in einer Subgruppe auf, wurde kein Interaktionsterm berechnet. Dies war insbesondere beim Endpunkt „Transitorische ischämische Attacke“ (10 Patienten mit Ereignis im Ticagrelor 60 mg + ASS-Arm bzw. 15 Patienten mit Ereignis im ASS-Monotherapie-Arm, siehe Tabelle 4-39) der Fall, weshalb für diesen Endpunkt keine Ergebnisse bezüglich Interaktionstests vorliegen. Nichtsdestotrotz sind die Ereignisraten in den einzelnen Subgruppen für den Endpunkt „Transitorische ischämische Attacke“ in Modul 5 beigelegt [20].

In der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde der „EQ-5D“ eingesetzt, um Daten für gesundheitsökonomische Analysen abzuleiten. Der „EQ-5D Index-Wert“ wird vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als Nutzwert interpretiert und daher nicht berücksichtigt (siehe z.B. [2]). Die „EQ-5D VAS“ bildet dagegen den derzeitigen patientenberichteten Gesundheitszustand ab. Daher wird die „EQ-5D VAS“ unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ als Zusatzanalyse in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie herangezogen. Deshalb wurden für die „EQ-5D VAS“ keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem ist die Morbidity durch die bereits in dieser Endpunktkategorie dargestellten Endpunkte inkl. Subgruppenanalysen ausreichend abgebildet.

Es werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für jeden Endpunkt bzw. jedes Subgruppenmerkmal dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Ausführliche Ergebnisse werden anschließend nur für diejenigen Endpunkte dargestellt, für die sich mindestens ein Hinweis auf Interaktion ergab ($p < 0,20$) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Alle Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind Modul 5 beigelegt [20].

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse der Interaktionstests

In Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 werden die p-Werte der Interaktionstests für jeden Endpunkt und jedes Subgruppenmerkmal dargestellt.

Tabelle 4-84: P-Werte der Interaktionstests (Teil 1 von 2)

| Endpunkt → ↓ Subgruppe | Gesamtmortalität | Kardiovaskulärer Tod | Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | Myokardinfarkt | Schlaganfall | Instabile Angina pectoris | Transitorische ischämische Attacke | Dringende Koronarrevaskularisation | Stentthrombose |
|---|------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Alter 1 (Jahre) | 0,210 | 0,195 | 0,203 | 0,544 | 0,055 | - | - | - | - |
| Geschlecht | 0,437 | 0,196 | 0,239 | 0,059 | 0,880 | 0,306 | - | 0,113 | - |
| Ethnie | 0,521 | 0,531 | 0,311 | 0,880 | 0,886 | - | - | 0,109 | - |
| Gewicht (kg) | 0,038 | 0,356 | 0,087 | 0,180 | 0,510 | - | - | 0,209 | 0,198 |
| BMI (kg/m ²) | 0,009 | 0,134 | 0,120 | 0,008 | 0,647 | 0,043 | - | 0,074 | 0,823 |
| Region 1 | 0,627 | 0,690 | 0,650 | 0,637 | 0,807 | - | - | - | - |
| >1 MI in Vorgeschichte (≥1 Jahr vor Randomisierung) | 0,702 | 0,665 | 0,861 | 0,830 | 0,251 | 0,430 | - | 0,772 | 0,206 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | 0,640 | 0,475 | 0,133 | 0,533 | 0,547 | 0,549 | - | 0,554 | 0,538 |
| Art des MI | 0,930 | 0,799 | 0,427 | 0,604 | 0,304 | 0,711 | - | 0,025 | 0,344 |
| Diabetes Mellitus | 0,537 | 0,295 | 0,316 | 0,231 | 0,607 | 0,609 | - | 0,227 | 0,743 |
| Mehrfäß-KHK | 0,641 | 0,382 | 0,063 | 0,899 | 0,609 | 0,283 | - | 0,133 | 0,204 |
| Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn (ml/min) | 0,427 | 0,397 | 0,597 | 0,441 | 0,566 | - | - | 0,734 | - |
| PCI in der Anamnese | 0,738 | 0,336 | 0,025 | 0,560 | 0,197 | 0,924 | - | - | - |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese | 0,774 | 0,757 | 0,079 | 0,800 | 0,552 | 0,870 | - | - | - |
| Art des Stents | 0,164 | 0,455 | 0,711 | 0,361 | 0,649 | 0,386 | - | 0,493 | 0,191 |
| Angina pectoris in der Anamnese | 0,439 | 0,411 | 0,471 | 0,920 | 0,536 | 0,606 | - | 0,251 | 0,114 |
| Raucher | 0,369 | 0,355 | 0,138 | 0,249 | 0,312 | - | - | 0,758 | 0,691 |
| Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern | 0,447 | 0,882 | - | 0,516 | - | - | - | - | - |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (mg) | 0,425 | 0,150 | 0,300 | 0,826 | 0,174 | - | - | 0,140 | - |
| Grad der Therapietreue (%) | 0,575 | 0,425 | 0,699 | 0,929 | 0,059 | 0,502 | - | 0,210 | - |
| Alter 2 (Jahre) | 0,813 | 0,527 | 0,625 | 0,448 | 0,977 | - | - | - | - |
| Region 2 | 0,857 | 0,316 | 0,844 | 0,283 | 0,864 | 0,258 | - | 0,910 | 0,233 |
| Medikationspflichtige Hypertonie | 0,478 | 0,419 | 0,046 | 0,848 | 0,031 | - | - | - | 0,699 |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | 0,379 | 0,995 | 0,675 | 0,911 | 0,103 | - | - | 0,003 | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt → ↓ Subgruppe | Gesamtmortalität | Kardiovaskulärer Tod | Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | Myokardinfarkt | Schlaganfall | Instabile Angina pectoris | Transitorische ischämische Attacke | Dringende Koronarrevaskularisation | Stentthrombose |
|---|------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | 0,149 | 0,040 | 0,355 | 0,322 | 0,055 | - | - | 0,475 | 0,113 |
| Begleitmedikation mit Betablockern | 0,495 | 0,191 | 0,185 | 0,353 | 0,860 | - | - | 0,694 | - |
| Begleitmedikation mit Statinen | 0,595 | 0,812 | 0,672 | 0,836 | - | - | - | - | - |
| Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung | 0,948 | 0,593 | 0,348 | 0,979 | 0,083 | 0,440 | - | 0,513 | 0,080 |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; BMI: Body Mass Index; MI: Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention Legende: Beleg (fett, unterstrichen) , Hinweis (fett) , „-“ keine Interaktion (bzw. keine Interaktion berechenbar aufgrund geringer Ereigniszahl (<15 Patienten mit Ereignis in mindestens einer Subgruppe)) | | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: P-Werte der Interaktionstests (Teil 2 von 2)

| Endpunkt → ↓ Subgruppe | Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht- födlicher Myokardinfarkt oder nicht-födlicher Schlaganfall“ | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | Schwere Blutung (TIMI) | Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | Dyspnoe | Gicht | Bradyarrhythmie |
|---|--|-------------------------|---|--|------------------------|--|--------------|--------------|-----------------|
| Alter 1 (Jahre) | 0,096 | 0,283 | 0,456 | 0,200 | 0,660 | 0,494 | 0,824 | 0,179 | 0,956 |
| Geschlecht | 0,070 | 0,089 | 0,111 | 0,328 | 0,719 | 0,270 | 0,865 | 0,089 | 0,527 |
| Ethnie | 0,495 | 0,533 | 0,192 | 0,564 | 0,299 | 0,065 | 0,922 | 0,986 | 0,588 |
| Gewicht (kg) | 0,468 | 0,394 | 0,104 | 0,763 | 0,025 | 0,132 | 0,605 | - | 0,224 |
| BMI (kg/m ²) | 0,189 | 0,143 | 0,818 | 0,495 | 0,260 | 0,734 | 0,489 | 0,371 | 0,430 |
| Region 1 | 0,882 | 0,916 | 0,630 | 0,514 | 0,867 | 0,739 | 0,388 | - | 0,229 |
| >1 MI in Vorgeschichte (≥1 Jahr vor Randomisierung) | 0,943 | 0,603 | 0,736 | 0,702 | 0,197 | 0,057 | 0,521 | 0,358 | 0,263 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | 0,375 | 0,859 | 0,690 | 0,701 | 0,066 | 0,054 | 0,555 | 0,173 | 0,032 |
| Art des MI | 0,646 | 0,906 | 0,208 | 0,397 | 0,735 | 0,592 | 0,859 | 0,916 | 0,520 |
| Diabetes Mellitus | 0,888 | 0,626 | 0,604 | 0,948 | 0,248 | 0,377 | 0,555 | 0,297 | 0,926 |
| Mehrfäß-KHK | 0,858 | 0,441 | 0,545 | 0,319 | 0,057 | 0,044 | 0,680 | 0,029 | 0,605 |
| Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn (ml/min) | 0,361 | 0,351 | 0,306 | 0,144 | 0,924 | 0,477 | 0,190 | 0,982 | 0,532 |
| PCI in der Anamnese | 0,797 | 0,899 | 0,311 | 0,279 | 0,275 | 0,449 | 0,168 | 0,139 | 0,195 |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese | 0,912 | 0,822 | 0,681 | 0,294 | 0,228 | 0,201 | 0,079 | 0,049 | 0,332 |
| Art des Stents | 0,577 | 0,551 | 0,446 | 0,777 | 0,426 | 0,607 | 0,757 | 0,252 | 0,398 |
| Angina pectoris in der Anamnese | 0,806 | 0,536 | 0,199 | 0,094 | 0,306 | 0,202 | 0,464 | 0,859 | 0,986 |
| Raucher | 0,737 | 0,994 | 0,442 | 0,305 | 0,584 | 0,845 | 0,694 | 0,224 | 0,040 |
| Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern | 0,435 | 0,425 | 0,402 | 0,264 | - | - | 0,390 | - | - |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (mg) | 0,822 | 0,727 | 0,753 | 0,592 | 0,271 | 0,322 | 0,981 | 0,264 | 0,248 |
| Grad der Therapietreue (%) | 0,371 | 0,236 | 0,939 | 0,245 | 0,799 | 0,793 | 0,123 | 0,967 | 0,688 |
| Alter 2 (Jahre) | 0,798 | 0,352 | 0,846 | 0,205 | 0,575 | 0,202 | 0,872 | 0,612 | 0,954 |
| Region 2 | 0,905 | 0,778 | 0,248 | 0,326 | 0,990 | 0,821 | 0,199 | 0,306 | 0,211 |
| Medikationspflichtige Hypertonie | 0,827 | 0,819 | 0,716 | 0,044 | 0,997 | 0,875 | 0,280 | 0,666 | 0,531 |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | 0,731 | 0,425 | 0,054 | 0,967 | 0,400 | 0,473 | 0,507 | 0,087 | 0,734 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt → ↓ Subgruppe | Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | Schwere Blutung (TIMI) | Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | Dyspnoe | Gicht | Bradyarrhythmie |
|---|---|-------------------------|--|---|------------------------|-------------------------------------|--------------|-------|-----------------|
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | 0,041 | 0,969 | 0,577 | 0,638 | 0,475 | 0,414 | 0,398 | 0,593 | 0,188 |
| Begleitmedikation mit Betablockern | 0,208 | 0,406 | 0,190 | 0,219 | 0,070 | 0,278 | 0,959 | 0,301 | 0,356 |
| Begleitmedikation mit Statinen | 0,759 | 0,218 | 0,765 | 0,497 | - | 0,752 | 0,194 | - | - |
| Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung | 0,831 | 0,721 | 0,991 | 0,420 | 0,501 | 0,235 | 0,368 | 0,813 | 0,076 |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; BMI: Body Mass Index; MI: Myokardinfarkt; PCI: Perkutane Koronarintervention Legende: Beleg (fett, unterstrichen) , Hinweis (fett) , „-“ keine Interaktion (bzw. keine Interaktion berechenbar aufgrund geringer Ereigniszahl (<15 Patienten mit Ereignis in mindestens einer Subgruppe)) | | | | | | | | | |

4.3.1.3.2.2 Ausführliche Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Belege und Hinweise

In den nachfolgenden Tabellen werden die ausführlichen Ergebnisse für diejenigen Endpunkte bzw. Subgruppen dargestellt, für die sich im Interaktionstest entweder ein Hinweis oder Beleg ergab. Die ausführlichen Ergebnisse aller Endpunkte sind Modul 5 beigelegt [20].

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für **Gesamtmortalität**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 206 (4,4 %) | 5.182 (96,2 %) | 5.391 | 256 (5,4 %) | 5.135 (95,3 %) | 0,80 [0,67; 0,96] | 0,018 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 1.276 | 69 (6,4 %) | 1.207 (94,6 %) | 1.243 | 73 (6,3 %) | 1.170 (94,1 %) | 0,92 [0,66; 1,28] | 0,625 |
| 70 – 90 | 2.619 | 99 (4,6 %) | 2.520 (96,2 %) | 2.752 | 116 (5,0 %) | 2.636 (95,8 %) | 0,90 [0,69; 1,18] | 0,449 |
| >90 | 1.486 | 37 (2,6 %) | 1.449 (97,5 %) | 1.388 | 67 (5,4 %) | 1.321 (95,2 %) | 0,51 [0,34; 0,76] | 0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,038 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 149 (4,9 %) | 3.439 (95,8 %) | 3.686 | 162 (4,9 %) | 3.524 (95,6 %) | 0,95 [0,76; 1,19] | 0,651 |
| ≥30 | 1.787 | 56 (3,4 %) | 1.731 (96,9 %) | 1.693 | 93 (6,5 %) | 1.600 (94,5 %) | 0,56 [0,40; 0,78] | 0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,009 |
| Art des Stents | | | | | | | | |
| DES | 2.307 | 70 (3,7 %) | 2.237 (97,0 %) | 2.331 | 67 (3,3 %) | 2.264 (97,1 %) | 1,06 [0,76; 1,49] | 0,720 |
| BMS | 1.892 | 50 (2,7 %) | 1.842 (97,4 %) | 1.854 | 65 (3,9 %) | 1.789 (96,5 %) | 0,75 [0,52; 1,08] | 0,119 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,164 |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | | | | | | | | |
| Ja | 4.326 | 177 (4,8 %) | 4.149 (95,9 %) | 4.360 | 209 (5,4 %) | 4.151 (95,2 %) | 0,85 [0,70; 1,04] | 0,120 |
| Nein | 1.062 | 29 (2,9 %) | 1.033 (97,3 %) | 1.031 | 47 (5,2 %) | 984 (95,4 %) | 0,59 [0,37; 0,94] | 0,026 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|---------|-------|------------------|---------|-------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,149 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; BMI: Body Mass Index; BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Gewicht“ und „Body Mass Index“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für die Subgruppenmerkmale „Art des Stents“ und „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ zeigte sich ein Hinweis für eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für Patienten, die einen DES erhielten, zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($HR > 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Das Ergebnis in dieser Subgruppe war jedoch nicht statistisch signifikant, sodass dieses als nicht fazitrelevant eingestuft werden kann. Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ war die Effektrichtung für alle Ausprägungen konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für **Kardiovaskulärer Tod**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 119 (2,6 %) | 5.269 (97,8 %) | 5.391 | 167 (3,6 %) | 5.224 (96,9 %) | 0,71 [0,56; 0,90] | 0,004 |
| Alter 1 (Jahre) | | | | | | | | |
| <65 | 2.556 | 38 (1,8 %) | 2.518 (98,5 %) | 2.429 | 60 (3,0 %) | 2.369 (97,5 %) | 0,59 [0,39; 0,89] | 0,012 |
| 65-75 | 2.168 | 52 (2,7 %) | 2.116 (97,6 %) | 2.324 | 60 (2,8 %) | 2.264 (97,4 %) | 0,93 [0,64; 1,35] | 0,695 |
| >75 | 664 | 29 (5,2 %) | 635 (95,6 %) | 638 | 47 (8,4 %) | 591 (92,6 %) | 0,60 [0,38; 0,95] | 0,029 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,195 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.121 | 79 (2,2 %) | 4.042 (98,1 %) | 4.077 | 121 (3,5 %) | 3.956 (97,0 %) | 0,64 [0,48; 0,85] | 0,002 |
| Weiblich | 1.267 | 40 (3,7 %) | 1.227 (96,8 %) | 1.314 | 46 (3,8 %) | 1.268 (96,5 %) | 0,90 [0,59; 1,37] | 0,620 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,196 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 81 (2,7 %) | 3.507 (97,7 %) | 3.686 | 104 (3,2 %) | 3.582 (97,2 %) | 0,80 [0,60; 1,07] | 0,134 |
| ≥30 | 1.787 | 37 (2,4 %) | 1.750 (97,9 %) | 1.693 | 63 (4,4 %) | 1.630 (96,3 %) | 0,55 [0,36; 0,82] | 0,004 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,134 |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (mg) | | | | | | | | |
| ≤75 | 1.021 | 17 (1,6 %) | 1.004 (98,3 %) | 1.036 | 36 (4,0 %) | 1.000 (96,5 %) | 0,48 [0,27; 0,85] | 0,012 |
| >75 | 4.354 | 100 (2,8 %) | 4.254 (97,7 %) | 4.339 | 131 (3,5 %) | 4.208 (97,0 %) | 0,76 [0,58; 0,98] | 0,036 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,150 |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten | | | | | | | | |
| Ja | 4.326 | 105 (2,8 %) | 4.221 (97,6 %) | 4.360 | 133 (3,5 %) | 4.227 (96,9 %) | 0,79 [0,61; 1,03] | 0,077 |
| Nein | 1.062 | 14 (1,5 %) | 1.048 (98,7 %) | 1.031 | 34 (4,1 %) | 997 (96,7 %) | 0,39 [0,21; 0,73] | 0,003 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,040 |
| Begleitmedikation mit Betablockern | | | | | | | | |
| Ja | 4.477 | 103 (2,6 %) | 4.374 (97,7 %) | 4.531 | 136 (3,5 %) | 4.395 (97,0 %) | 0,76 [0,59; 0,98] | 0,036 |
| Nein | 911 | 16 (2,2 %) | 895 (98,2 %) | 860 | 31 (4,1 %) | 829 (96,4 %) | 0,49 [0,27; 0,90] | 0,021 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,191 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für die Subgruppenmerkmale „Alter 1“, „Geschlecht“, „Body Mass Index“, „ASS-Dosierung bei Randomisierung“ und „Begleitmedikation mit Betablockern“ zeigte sich ein Hinweis für eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für **Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 75 (1,6 %) | 5.313 (98,6 %) | 5.391 | 104 (2,1 %) | 5.287 (98,1 %) | 0,72 [0,53; 0,97] | 0,028 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 1.276 | 23 (2,4 %) | 1.253 (98,2 %) | 1.243 | 27 (2,1 %) | 1.216 (97,8 %) | 0,83 [0,47; 1,44] | 0,504 |
| 70 – 90 | 2.619 | 41 (1,7 %) | 2.578 (98,4 %) | 2.752 | 49 (2,0 %) | 2.703 (98,2 %) | 0,88 [0,58; 1,33] | 0,542 |
| >90 | 1.486 | 11 (0,7 %) | 1.475 (99,3 %) | 1.388 | 28 (2,4 %) | 1.360 (98,0 %) | 0,36 [0,18; 0,72] | 0,004 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,087 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 53 (1,8 %) | 3.535 (98,5 %) | 3.686 | 64 (1,9 %) | 3.622 (98,3 %) | 0,85 [0,59; 1,22] | 0,380 |
| ≥30 | 1.787 | 22 (1,3 %) | 1.765 (98,8 %) | 1.693 | 40 (2,7 %) | 1.653 (97,6 %) | 0,51 [0,31; 0,86] | 0,012 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,120 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | |
| <2 | 4.331 | 54 (1,4 %) | 4.277 (98,8 %) | 4.333 | 85 (2,2 %) | 4.248 (98,0 %) | 0,63 [0,45; 0,89] | 0,009 |
| ≥2 | 1.052 | 21 (2,3 %) | 1.031 (98,0 %) | 1.051 | 19 (1,8 %) | 1.032 (98,2 %) | 1,08 [0,58; 2,02] | 0,799 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,133 |
| Mehrfäß-KHK | | | | | | | | |
| Ja | 3.313 | 38 (1,3 %) | 3.275 (98,9 %) | 3.300 | 67 (2,3 %) | 3.233 (98,0 %) | 0,56 [0,38; 0,84] | 0,005 |
| Nein | 2.074 | 37 (2,1 %) | 2.037 (98,2 %) | 2.091 | 37 (1,9 %) | 2.054 (98,2 %) | 1,00 [0,63; 1,58] | 0,997 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,063 |
| PCI in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.580 | 35 (0,8 %) | 4.545 (99,2 %) | 4.561 | 66 (1,6 %) | 4.495 (98,6 %) | 0,53 [0,35; 0,79] | 0,002 |
| Nein | 807 | 40 (5,7 %) | 767 (95,0 %) | 829 | 38 (5,1 %) | 791 (95,4 %) | 1,05 [0,68; 1,64] | 0,816 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,025 |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.409 | 34 (0,9 %) | 4.375 (99,2 %) | 4.399 | 61 (1,6 %) | 4.338 (98,6 %) | 0,55 [0,36; 0,84] | 0,006 |
| Nein | 958 | 41 (4,9 %) | 917 (95,7 %) | 977 | 43 (4,8 %) | 934 (95,6 %) | 0,95 [0,62; 1,46] | 0,816 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,079 |
| Raucher | | | | | | | | |
| Ja | 939 | 11 (1,4 %) | 928 (98,8 %) | 865 | 23 (3,0 %) | 842 (97,3 %) | 0,44 [0,21; 0,90] | 0,025 |
| Nein | 4.448 | 64 (1,6 %) | 4.384 (98,6 %) | 4.521 | 81 (2,0 %) | 4.440 (98,2 %) | 0,80 [0,58; 1,11] | 0,177 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,138 |
| Medikationspflichtige Hypertonie | | | | | | | | |
| Ja | 4.183 | 64 (1,7 %) | 4.119 (98,5 %) | 4.175 | 98 (2,6 %) | 4.077 (97,7 %) | 0,65 [0,47; 0,88] | 0,006 |
| Nein | 1.204 | 11 (1,1 %) | 1.193 (99,1 %) | 1.216 | 6 (0,5 %) | 1.210 (99,5 %) | 1,86 [0,69; 5,04] | 0,220 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,046 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|---------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Begleitmedikation mit Betablockern | | | | | | | | |
| Ja | 4.477 | 65 (1,6 %) | 4.412 (98,5 %) | 4.531 | 83 (2,1 %) | 4.448 (98,2%) | 0,79 [0,57; 1,09] | 0,147 |
| Nein | 911 | 10 (1,5 %) | 901 (98,9 %) | 860 | 21 (2,5 %) | 839 (97,6 %) | 0,46 [0,21; 0,97] | 0,041 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,185 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus; PCI: Perkutane Koronarintervention | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Medikationspflichtige Hypertonie“ und „PCI in der Anamnese“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Sowohl für Patienten ohne PCI in der Anamnese als auch für Patienten ohne medikationspflichtige Hypertonie zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($HR > 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können.

Für die Subgruppenmerkmale „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung“, „Mehrfäß-KHK“, „Koronarstent-Implantation in der Anamnese“, „Raucher“ und „Begleitmedikation mit Betablockern“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für Patienten, deren MI mindestens 2 Jahre zurücklag, zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($HR > 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation, während sich für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK eine vergleichbare Ereignisrate ($HR = 1,0$) ergab. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können. Die Effektrichtungen für alle Ausprägungen der Subgruppenmerkmale „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Koronarstent-Implantation in der Anamnese“, „Raucher“ und „Begleitmedikation mit Betablockern“ waren konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für **Myokardinfarkt**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 230 (4,8 %) | 5.158 (95,7 %) | 5.391 | 274 (5,6 %) | 5.117 (94,9 %) | 0,83 [0,70; 0,99] | 0,041 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.121 | 161 (4,4 %) | 3.960 (96,1 %) | 4.077 | 209 (5,6 %) | 3.868 (94,9 %) | 0,75 [0,61; 0,93] | 0,007 |
| Weiblich | 1.267 | 69 (6,1 %) | 1.198 (94,6 %) | 1.314 | 65 (5,5 %) | 1.249 (95,1 %) | 1,10 [0,78; 1,54] | 0,578 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,059 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 1.276 | 42 (4,1 %) | 1.234 (96,7 %) | 1.243 | 67 (6,2 %) | 1.176 (94,6 %) | 0,60 [0,41; 0,89] | 0,010 |
| 70 – 90 | 2.619 | 112 (4,8 %) | 2.507 (95,7 %) | 2.752 | 131 (5,1 %) | 2.621 (95,2 %) | 0,90 [0,70; 1,15] | 0,400 |
| >90 | 1.486 | 76 (5,5 %) | 1.410 (94,9 %) | 1.388 | 76 (6,1 %) | 1.312 (94,5 %) | 0,92 [0,67; 1,26] | 0,595 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,180 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 123 (3,9 %) | 3.465 (96,6 %) | 3.686 | 184 (5,4 %) | 3.502 (95,0 %) | 0,68 [0,54; 0,86] | 0,001 |
| ≥30 | 1.787 | 106 (6,6 %) | 1.681 (94,1 %) | 1.693 | 90 (6,1 %) | 1.603 (94,7 %) | 1,11 [0,84; 1,47] | 0,465 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,008 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Body Mass Index“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung (HR $> 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Das Ergebnis in dieser Subgruppe war jedoch nicht statistisch signifikant, sodass dieses als nicht fazitrelevant eingestuft werden kann.

Für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „Gewicht“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für weibliche Patienten zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung (HR $> 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Das Ergebnis in dieser Subgruppe war jedoch nicht statistisch signifikant, sodass dieses als nicht fazitrelevant eingestuft werden kann. Die Effektrichtung für alle Ausprägungen des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ war konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation (HR $< 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für **Schlaganfall**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 71 (1,5 %) | 5.317 (98,7 %) | 5391 | 95 (2,0 %) | 5.296 (98,2 %) | 0,74 [0,55; 1,01] | 0,058 |
| Alter 1 (Jahre) | | | | | | | | |
| <65 | 2.556 | 21 (1,0 %) | 2.535 (99,2 %) | 2.429 | 41 (1,9 %) | 2.388 (98,3 %) | 0,48 [0,28; 0,81] | 0,006 |
| 65-75 | 2.168 | 35 (1,8 %) | 2.133 (98,4 %) | 2.324 | 33 (1,7 %) | 2.291 (98,6 %) | 1,14 [0,71; 1,84] | 0,579 |
| >75 | 664 | 15 (2,6 %) | 649 (97,7 %) | 638 | 21 (4,0 %) | 617 (96,7 %) | 0,69 [0,35; 1,34] | 0,269 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,055 |
| PCI in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.580 | 57 (1,4 %) | 4.523 (98,8 %) | 4.561 | 68 (1,7 %) | 4.493 (98,5 %) | 0,83 [0,59; 1,19] | 0,313 |
| Nein | 807 | 14 (2,2 %) | 793 (98,3 %) | 829 | 27 (4,1 %) | 802 (96,7 %) | 0,51 [0,27; 0,97] | 0,042 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,197 |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (mg) | | | | | | | | |
| ≤75 | 1.021 | 17 (1,9 %) | 1.004 (98,3 %) | 1.036 | 15 (1,7 %) | 1.021 (98,6 %) | 1,16 [0,58; 2,33] | 0,671 |
| >75 | 4.354 | 54 (1,4 %) | 4.300 (98,8 %) | 4.339 | 80 (2,1 %) | 4.259 (98,2 %) | 0,67 [0,47; 0,94] | 0,022 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,174 |
| Grad der Therapietreue (%) | | | | | | | | |
| Oberes Terzil | 1.709 | 16 (1,1 %) | 1.693 (99,1 %) | 1.803 | 25 (1,5 %) | 1.778 (98,6 %) | 0,67 [0,36; 1,25] | 0,208 |
| Mittleres Terzil | 1.688 | 13 (0,9 %) | 1.675 (99,2 %) | 1.790 | 30 (2,0 %) | 1.760 (98,3 %) | 0,46 [0,24; 0,88] | 0,020 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Unteres Terzil | 1.840 | 41 (2,6 %) | 1.799 (97,8 %) | 1.634 | 31 (2,3 %) | 1.603 (98,1 %) | 1,17 [0,73; 1,86] | 0,511 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,059 |
| Medikationspflichtige Hypertonie | | | | | | | | |
| Ja | 4.183 | 68 (1,9 %) | 4.115 (98,4 %) | 4.175 | 80 (2,2 %) | 4.095 (98,1 %) | 0,84 [0,61; 1,16] | 0,288 |
| Nein | 1.204 | 3 (0,3 %) | 1.201 (99,8 %) | 1.216 | 15 (1,5 %) | 1.201 (98,8 %) | 0,20 [0,06; 0,70] | 0,012 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,031 |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | | | | | | | | |
| Ja | 4.122 | 50 (1,4 %) | 4.072 (98,8 %) | 4.179 | 78 (2,2 %) | 4.101 (98,1 %) | 0,64 [0,45; 0,92] | 0,015 |
| Nein | 1.265 | 21 (2,0 %) | 1.244 (98,3 %) | 1.212 | 17 (1,7 %) | 1.195 (98,6 %) | 1,17 [0,62; 2,22] | 0,628 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,103 |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | | | | | | | | |
| Ja | 4.326 | 63 (1,7 %) | 4.263 (98,5 %) | 4.360 | 74 (1,9 %) | 4.286 (98,3 %) | 0,86 [0,61; 1,20] | 0,366 |
| Nein | 1.062 | 8 (0,7 %) | 1.054 (99,2 %) | 1.031 | 21 (2,5 %) | 1.010 (98,0 %) | 0,36 [0,16; 0,82] | 0,015 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,055 |
| Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung | | | | | | | | |
| Ja | 1.845 | 17 (1,2 %) | 1.828 (99,1 %) | 1.850 | 34 (2,1 %) | 1.816 (98,2 %) | 0,50 [0,28; 0,89] | 0,019 |
| Nein | 3.143 | 47 (1,7 %) | 3.096 (98,5 %) | 3.126 | 50 (2,0 %) | 3.076 (98,4 %) | 0,93 [0,62; 1,38] | 0,720 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,083 |

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|---------|-------|------------------|---------|-------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus; PCI: Perkutane Koronarintervention | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Schlaganfall“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Medikationspflichtige Hypertonie“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Die Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für die Subgruppenmerkmale „Alter 1“, „PCI in der Anamnese“, „ASS-Dosierung bei Randomisierung“, „Grad der Therapietreue“, „Medikationspflichtige Hypercholesterinämie“, „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ und „Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für folgende Patientengruppen zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($HR > 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation: Patienten im Alter 65-75 Jahre, Patienten mit ASS-Dosierung bei Randomisierung ≤ 75 mg, Patienten mit einem Grad der Therapietreue im unteren Terzil und Patienten ohne medikationspflichtige Hypercholesterinämie. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können. Die Effektrichtung für alle Ausprägungen der Subgruppenmerkmale „PCI in der Anamnese“, „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ und „Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung“ war konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für **Instabile Angina pectoris**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 32 (0,7 %) | 5.356 (99,4 %) | 5.391 | 29 (0,6 %) | 5.362 (99,5 %) | 1,10 [0,66; 1,82] | 0,714 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 13 (0,4 %) | 3.575 (99,6 %) | 3.686 | 20 (0,6 %) | 3.666 (99,5 %) | 0,67 [0,33; 1,34] | 0,254 |
| ≥30 | 1.787 | 19 (1,2 %) | 1.768 (98,9 %) | 1.693 | 9 (0,6 %) | 1.684 (99,5 %) | 1,97 [0,89; 4,35] | 0,094 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,043 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Instabile Angina pectoris“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Body Mass Index“ ein Beleg für eine Interaktion (p<0,05). Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung (HR < 1,0) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Das Ergebnis in dieser Subgruppe war jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass dieses als nicht fazitrelevant eingestuft werden kann.

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für **Dringende Koronarrevaskularisation**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|-------------------------------|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 49 (1,0 %) | 5.339 (99,1 %) | 5.391 | 60 (1,2 %) | 5.331 (98,9 %) | 0,81 [0,56; 1,19] | 0,282 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.121 | 36 (0,9 %) | 4.085 (99,1 %) | 4.077 | 51 (1,3 %) | 4.026 (98,7 %) | 0,69 [0,45; 1,06] | 0,093 |
| Weiblich | 1.267 | 13 (1,1 %) | 1.254 (99,0 %) | 1.314 | 9 (0,7 %) | 1.305 (99,3 %) | 1,50 [0,64; 3,51] | 0,351 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,113 |
| Ethnie | | | | | | | | |
| Kaukasisch | 4.592 | 44 (1,0 %) | 4.548 (99,0 %) | 4.606 | 47 (1,1 %) | 4.559 (99,0 %) | 0,93 [0,62; 1,41] | 0,746 |
| Nicht-Kaukasisch | 796 | 5 (0,5 %) | 791 (99,4 %) | 785 | 13 (1,9 %) | 772 (98,3 %) | 0,38 [0,13; 1,06] | 0,064 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,109 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 25 (0,8 %) | 3.563 (99,3 %) | 3.686 | 42 (1,2 %) | 3.644 (98,9 %) | 0,61 [0,37; 1,00] | 0,050 |
| ≥30 | 1.787 | 24 (1,4 %) | 1.763 (98,7 %) | 1.693 | 18 (1,1 %) | 1.675 (98,9 %) | 1,25 [0,68; 2,31] | 0,471 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,074 |
| Art des MI | | | | | | | | |
| STEMI | 2.872 | 16 (0,6 %) | 2.856 (99,4 %) | 2.928 | 34 (1,2 %) | 2.894 (98,8 %) | 0,47 [0,26; 0,86] | 0,014 |
| NSTEMI | 2.209 | 31 (1,5 %) | 2.178 (98,6 %) | 2.177 | 26 (1,2 %) | 2.151 (98,8 %) | 1,17 [0,70; 1,98] | 0,547 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,025 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Mehrfäß-KHK | | | | | | | | |
| Ja | 3.313 | 37 (1,2 %) | 3.276 (98,9 %) | 3.300 | 52 (1,7 %) | 3.248 (98,4 %) | 0,70 [0,46; 1,07] | 0,103 |
| Nein | 2.074 | 12 (0,6 %) | 2.062 (99,4 %) | 2.091 | 8 (0,4 %) | 2.083 (99,6 %) | 1,51 [0,62; 3,69] | 0,367 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,133 |
| ASS-Dosierung bei Randomisierung (mg) | | | | | | | | |
| ≤75 | 1.021 | 4 (0,4 %) | 1.017 (99,6 %) | 1.036 | 11 (1,0 %) | 1.025 (98,9 %) | 0,37 [0,12; 1,15] | 0,086 |
| >75 | 4.354 | 45 (1,1 %) | 4.309 (99,0 %) | 4.339 | 49 (1,2 %) | 4.290 (98,9 %) | 0,91 [0,61; 1,37] | 0,652 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,140 |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | | | | | | | | |
| Ja | 4.122 | 46 (1,2 %) | 4.076 (98,9 %) | 4.179 | 42 (1,1 %) | 4.137 (99,0 %) | 1,11 [0,73; 1,68] | 0,637 |
| Nein | 1.265 | 3 (0,2 %) | 1.262 (99,8 %) | 1.212 | 18 (1,6 %) | 1.194 (98,5 %) | 0,16 [0,05; 0,54] | 0,003 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,003 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt); STEMI: ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt); vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Dringende Koronarrevaskularisation“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Art des MI“ und „Medikationspflichtige Hypercholesterinämie“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Sowohl für Patienten mit einem NSTEMI in der Vorgeschichte als auch für Patienten mit medikationspflichtiger Hypercholesterinämie zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung

(HR > 1,0) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können.

Für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“, „Ethnie“, „Body Mass Index“, „Mehrfäß-KHK“ und „ASS-Dosierung bei Randomisierung“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für Patienten weiblichen Geschlechts, Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ und Patienten ohne Mehrgefäß-KHK zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung (HR > 1,0) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können. Die Effektrichtung für alle Ausprägungen der Subgruppenmerkmale „Ethnie“ und „ASS-Dosierung bei Randomisierung“ war konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation (HR < 1,0). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für **Stentthrombose**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|---|------------------------|------------|----------------|--------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 4.440 ^a | 34 (0,8 %) | 4.406 (99,2 %) | 4.433 ^a | 44 (1,0 %) | 4.389 (99,0 %) | 0,77 [0,49; 1,21] | 0,256 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 988 | 10 (1,1 %) | 978 (99,0 %) | 997 | 6 (0,6 %) | 991 (99,4 %) | 1,68 [0,61; 4,61] | 0,317 |
| 70 – 90 | 2.172 | 11 (0,5 %) | 2.161 (99,5 %) | 2.238 | 21 (1,0 %) | 2.217 (99,1 %) | 0,55 [0,26; 1,13] | 0,104 |
| >90 | 1.275 | 13 (1,1 %) | 1.262 (99,0 %) | 1.190 | 17 (1,5 %) | 1.173 (98,6 %) | 0,71 [0,34; 1,46] | 0,350 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,198 |
| Art des Stents | | | | | | | | |
| DES | 2.307 | 17 (0,8 %) | 2.290 (99,3 %) | 2.331 | 29 (1,3 %) | 2.302 (98,8 %) | 0,59 [0,33; 1,08] | 0,088 |
| BMS | 1.892 | 13 (0,7 %) | 1.879 (99,3 %) | 1.854 | 11 (0,7 %) | 1.843 (99,4 %) | 1,15 [0,52; 2,58] | 0,726 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,191 |
| Angina pectoris in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 1.237 | 7 (0,6 %) | 1.230 (99,4 %) | 1.194 | 16 (1,4 %) | 1.178 (98,7 %) | 0,42 [0,17; 1,03] | 0,057 |
| Nein | 3.203 | 27 (0,9 %) | 3.176 (99,2 %) | 3.239 | 28 (0,9 %) | 3.211 (99,1 %) | 0,97 [0,57; 1,65] | 0,925 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,114 |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | | | | | | | | |
| Ja | 3.566 | 29 (0,9 %) | 3.537 (99,2 %) | 3.584 | 31 (0,9 %) | 3.553 (99,1 %) | 0,94 [0,57; 1,56] | 0,809 |
| Nein | 874 | 5 (0,6 %) | 869 (99,4 %) | 849 | 13 (1,4 %) | 836 (98,5 %) | 0,38 [0,13; 1,06] | 0,064 |

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,113 |
| Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung | | | | | | | | |
| Ja | 1.691 | 10 (0,7 %) | 1.681 (99,4 %) | 1.659 | 21 (1,2 %) | 1.638 (98,7 %) | 0,47 [0,22; 0,99] | 0,048 |
| Nein | 2.631 | 23 (0,9 %) | 2.608 (99,1 %) | 2.619 | 21 (0,9 %) | 2.598 (99,2 %) | 1,09 [0,60; 1,97] | 0,774 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,080 |
| <p>a: Patienten, die vor der Studie einen Koronarstent hatten oder während der Studie erhielten. Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. ASS: Acetylsalicylsäure; ADP: Adenosindiphosphat; BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Stentthrombose“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Gewicht“, „Art des Stents“, „Angina pectoris in der Anamnese“, „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ und „Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung“ ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für Patienten mit einem Gewicht < 70 kg, Patienten, die einen BMS-Stent erhielten, und Patienten, die ihre Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern nicht innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung begannen, zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($HR > 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können. Die Effektrichtung für alle Ausprägungen der Subgruppenmerkmale „Angina pectoris in der Anamnese“ und „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ war konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für **Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|-------------|----------------|------------------|--------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.388 | 373 (7,9 %) | 5.015 (93,1 %) | 5.391 | 463 (9,6 %) | 4.928 (91,4 %) | 0,80 [0,70; 0,91] | 0,001 |
| Alter 1 (Jahre) | | | | | | | | |
| <65 | 2.556 | 145 (6,5 %) | 2.411 (94,3 %) | 2.429 | 191 (8,9 %) | 2.238 (92,1 %) | 0,71 [0,57; 0,88] | 0,002 |
| 65-75 | 2.168 | 162 (8,3 %) | 2.006 (92,5 %) | 2.324 | 181 (8,7 %) | 2.143 (92,2 %) | 0,96 [0,77; 1,18] | 0,685 |
| >75 | 664 | 66 (11,6 %) | 598 (90,1 %) | 638 | 91 (15,5 %) | 547 (85,7 %) | 0,70 [0,51; 0,96] | 0,028 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,096 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.121 | 263 (7,2 %) | 3.858 (93,6 %) | 4.077 | 347 (9,5 %) | 3.730 (91,5 %) | 0,74 [0,63; 0,87] | 0,001 |
| Weiblich | 1.267 | 110 (9,8 %) | 1.157 (91,3 %) | 1.314 | 116 (9,7 %) | 1.198 (91,2 %) | 0,98 [0,76; 1,27] | 0,883 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,070 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.588 | 225 (7,1 %) | 3.363 (93,7 %) | 3.686 | 309 (9,1 %) | 3.377 (91,6 %) | 0,74 [0,62; 0,88] | 0,001 |
| ≥30 | 1.787 | 146 (9,2 %) | 1.641 (91,8 %) | 1.693 | 153 (10,5 %) | 1.540 (91,0 %) | 0,90 [0,71; 1,12] | 0,346 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,189 |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten | | | | | | | | |
| Ja | 4.326 | 309 (8,0 %) | 4.017 (92,9 %) | 4.360 | 362 (9,2 %) | 3.998 (91,7 %) | 0,86 [0,73; 1,00] | 0,043 |

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|--------------|------------------|--------------|--------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Nein | 1.062 | 64 (7,1 %) | 998 (94,0 %) | 1.031 | 101 (10,9 %) | 930 (90,2 %) | 0,60 [0,44; 0,81] | 0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,041 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Begleitmedikation mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für den Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Alter 1“, „Geschlecht“ und „Body Mass Index“ ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR < 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für **Unerwünschte Ereignisse**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|----------------|------------------|----------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Alle Patienten | 5.322 | 4.022 (75,6 %) | 5.331 | 3.696 (69,3 %) | 1,37 [1,26; 1,49] | 1,09 [1,06; 1,12] | 0,062 [0,045; 0,080] | <0,001 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.073 | 3.065 (75,3 %) | 4.030 | 2.815 (69,9 %) | 1,31 [1,19; 1,45] | 1,08 [1,05; 1,11] | 0,054 [0,034; 0,074] | <0,001 |
| Weiblich | 1.249 | 957 (76,6 %) | 1.301 | 881 (67,7 %) | 1,56 [1,31; 1,86] | 1,13 [1,08; 1,19] | 0,089 [0,054; 0,124] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,089 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| <30 | 3.552 | 2.668 (75,1 %) | 3.642 | 2.538 (69,7 %) | 1,31 [1,18; 1,46] | 1,08 [1,05; 1,11] | 0,054 [0,033; 0,075] | <0,001 |
| ≥30 | 1.763 | 1.350 (76,6 %) | 1.681 | 1.151 (68,5 %) | 1,51 [1,29; 1,75] | 1,12 [1,07; 1,17] | 0,081 [0,051; 0,111] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,143 |
| a: bezieht sich auf RR. Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „Body Mass Index“ ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($RR > 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|--|------------------------|----------------|------------------|----------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Alle Patienten | 5.322 | 1.178 (22,1 %) | 5.331 | 1.178 (22,1 %) | 1,00 [0,91; 1,10] | 1,00 [0,93; 1,08] | 0,000 [-0,016; 0,016] | 0,963 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.073 | 856 (21,0 %) | 4.030 | 874 (21,7 %) | 0,96 [0,86; 1,07] | 0,97 [0,89; 1,05] | -0,007 [-0,025; 0,011] | 0,461 |
| Weiblich | 1.249 | 322 (25,8 %) | 1.301 | 304 (23,4 %) | 1,14 [0,95; 1,36] | 1,10 [0,96; 1,26] | 0,024 [-0,010; 0,058] | 0,157 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,111 |
| Ethnie | | | | | | | | |
| Kaukasisch | 4.538 | 1.000 (22,0 %) | 4.557 | 1.022 (22,4 %) | 0,98 [0,89; 1,08] | 0,98 [0,91; 1,06] | -0,004 [-0,021; 0,013] | 0,654 |
| Nicht-kaukasisch | 784 | 178 (22,7 %) | 774 | 156 (20,2 %) | 1,16 [0,91; 1,48] | 1,13 [0,93; 1,36] | 0,025 [-0,017; 0,067] | 0,220 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,192 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 1.257 | 255 (20,3 %) | 1.229 | 286 (23,3 %) | 0,84 [0,69; 1,02] | 0,87 [0,75; 1,01] | -0,030 [-0,063; 0,003] | 0,071 |
| 70-90 | 2.593 | 575 (22,2 %) | 2.720 | 569 (20,9 %) | 1,08 [0,95; 1,23] | 1,06 [0,96; 1,17] | 0,013 [-0,010; 0,035] | 0,266 |
| >90 | 1.471 | 348 (23,7 %) | 1.378 | 322 (23,4 %) | 1,02 [0,85; 1,21] | 1,01 [0,89; 1,16] | 0,003 [-0,029; 0,035] | 0,855 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,104 |
| Angina pectoris in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 1.680 | 377 (22,4 %) | 1.592 | 382 (24,0 %) | 0,92 [0,78; 1,08] | 0,94 [0,83; 1,06] | -0,016 [-0,045; 0,014] | 0,292 |
| Nein | 3.642 | 801 (22,0 %) | 3.739 | 796 (21,3 %) | 1,04 [0,93; 1,16] | 1,03 [0,95; 1,13] | 0,007 [-0,012; 0,026] | 0,463 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,199 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|--------------|------------------|--------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | | | | | | | | |
| Ja | 4.070 | 953 (23,4 %) | 4.139 | 932 (22,5 %) | 1,05 [0,95; 1,17] | 1,04 [0,96; 1,13] | 0,009 [-0,009; 0,027] | 0,334 |
| Nein | 1.252 | 225 (18,0 %) | 1.192 | 246 (20,6 %) | 0,84 [0,69; 1,03] | 0,87 [0,74; 1,02] | -0,027 [-0,059; 0,005] | 0,095 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,054 |
| Begleitmedikation mit Betablockern | | | | | | | | |
| Ja | 4.423 | 967 (21,9 %) | 4.478 | 957 (21,4 %) | 1,03 [0,93; 1,14] | 1,02 [0,95; 1,11] | 0,005 [-0,012; 0,022] | 0,573 |
| Nein | 899 | 211 (23,5 %) | 853 | 221 (25,9 %) | 0,88 [0,71; 1,09] | 0,91 [0,77; 1,07] | -0,024 [-0,066; 0,017] | 0,237 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,190 |
| a: bezieht sich auf RR. Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“, „Ethnie“, „Gewicht“, „Angina pectoris in der Anamnese“, „Medikationspflichtige Hypercholesterinämie“ und „Begleitmedikation mit Betablockern“ ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für Patienten männlichen Geschlechts, kaukasische Patienten, Patienten mit einem Gewicht < 70 kg, Patienten mit einer Angina pectoris in der Anamnese, Patienten ohne medikationspflichtige Hypercholesterinämie und Patienten ohne Begleitmedikation mit Betablockern zeigte sich eine Tendenz zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie ($RR < 1,0$). Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden kann.

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|--------------|------------------|--------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Alle Patienten | 5.322 | 829 (15,6 %) | 5.331 | 429 (8,0 %) | 2,11 [1,86; 2,39] | 1,94 [1,73; 2,16] | 0,075 [0,063; 0,088] | <0,001 |
| Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn (ml/min) | | | | | | | | |
| <60 | 990 | 214 (21,6 %) | 1.044 | 104 (10,0 %) | 2,49 [1,94; 3,21] | 2,17 [1,75; 2,70] | 0,117 [0,084; 0,149] | <0,001 |
| ≥60 | 4.254 | 601 (14,1 %) | 4.210 | 319 (7,6 %) | 2,01 [1,74; 2,32] | 1,86 [1,64; 2,12] | 0,066 [0,052; 0,079] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,144 |
| Angina pectoris in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 1.680 | 257 (15,3 %) | 1.592 | 107 (6,7 %) | 2,51 [1,98; 3,18] | 2,28 [1,84; 2,82] | 0,086 [0,064; 0,108] | <0,001 |
| Nein | 3.642 | 572 (15,7 %) | 3.739 | 322 (8,6 %) | 1,98 [1,71; 2,29] | 1,82 [1,60; 2,07] | 0,071 [0,056; 0,086] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,094 |
| Medikationspflichtige Hypertonie | | | | | | | | |
| Ja | 4.131 | 663 (16,0 %) | 4.134 | 323 (7,8 %) | 2,26 [1,96; 2,60] | 2,05 [1,81; 2,33] | 0,082 [0,068; 0,096] | <0,001 |
| Nein | 1.191 | 166 (13,9 %) | 1.197 | 106 (8,9 %) | 1,67 [1,29; 2,16] | 1,57 [1,25; 1,98] | 0,051 [0,025; 0,077] | 0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,044 |
| a: bezieht sich auf RR. | | | | | | | | |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ARR; Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Medikationspflichtige Hypertonie“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($RR > 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für die Subgruppenmerkmale „Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn“ und „Angina pectoris in der Anamnese“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($RR > 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für **Schwere Blutung (TIMI)**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.322 | 94 (2,5 %) | 5.228 (98,2 %) | 5.331 | 43 (1,1 %) | 5.288 (99,2 %) | 2,36 [1,65; 3,39] | <0,001 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 1.257 | 22 (2,6 %) | 1.235 (98,2 %) | 1.229 | 19 (2,2 %) | 1.210 (98,5 %) | 1,21 [0,66; 2,24] | 0,538 |
| 70-90 | 2.593 | 49 (2,6 %) | 2.544 (98,1 %) | 2.720 | 14 (0,8 %) | 2.706 (99,5 %) | 3,98 [2,20; 7,21] | <0,001 |
| >90 | 1.471 | 23 (2,1 %) | 1.448 (98,4 %) | 1.378 | 10 (0,9 %) | 1.368 (99,3 %) | 2,31 [1,10; 4,85] | 0,027 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,025 |
| >1 MI in Vorgeschichte (≥1 Jahr vor Randomisierung) | | | | | | | | |
| Ja | 869 | 22 (3,9 %) | 847 (97,5 %) | 893 | 6 (0,9 %) | 887 (99,3 %) | 4,01 [1,63; 9,90] | 0,003 |
| Nein | 4.453 | 72 (2,2 %) | 4.381 (98,4 %) | 4.438 | 37 (1,2 %) | 4.401 (99,2 %) | 2,10 [1,41; 3,12] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,197 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | |
| <2 | 4.279 | 72 (2,4 %) | 4.207 (98,3 %) | 4.287 | 38 (1,2 %) | 4.249 (99,1 %) | 2,05 [1,38; 3,03] | <0,001 |
| ≥2 | 1.038 | 22 (2,9 %) | 1.016 (97,9 %) | 1.038 | 4 (0,5 %) | 1.034 (99,6 %) | 5,92 [2,04; 17,18] | 0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,066 |
| Mehrfäß-KHK | | | | | | | | |
| Ja | 3.278 | 66 (2,8 %) | 3.212 (98,0 %) | 3.256 | 23 (1,1 %) | 3.233 (99,3 %) | 3,11 [1,93; 4,99] | <0,001 |
| Nein | 2.043 | 28 (2,0 %) | 2.015 (98,6 %) | 2.075 | 20 (1,2 %) | 2.055 (99,0 %) | 1,51 [0,85; 2,68] | 0,159 |

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,057 |
| Begleitmedikation mit Betablockern | | | | | | | | |
| Ja | 4.423 | 76 (2,3 %) | 4.347 (98,3 %) | 4.478 | 29 (0,9 %) | 4.449 (99,4 %) | 2,85 [1,86; 4,38] | <0,001 |
| Nein | 899 | 18 (3,4 %) | 881 (98,0 %) | 853 | 14 (2,4 %) | 839 (98,4 %) | 1,34 [0,66; 2,69] | 0,415 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,070 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt Blutungen gemäß Operationalisierung „Schwere Blutung (TIMI)“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Gewicht“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR > 1,0$). Die Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für die Subgruppenmerkmale „>1 MI in Vorgeschichte“, „Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung“, „Mehrfäß-KHK“ und „Begleitmedikation mit Betablockern“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR > 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für **Schwere oder leichte Blutung (TIMI)**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| Alle Patienten | 5.322 | 141 (3,8 %) | 5.181 (97,4 %) | 5.331 | 58 (1,5 %) | 5.273 (98,9 %) | 2,62 [1,93; 3,56] | <0,001 |
| Ethnie | | | | | | | | |
| Kaukasisch | 4.538 | 107 (3,5 %) | 4.431 (97,6 %) | 4.557 | 51 (1,6 %) | 4.506 (98,9 %) | 2,27 [1,63; 3,17] | <0,001 |
| Nicht-kaukasisch | 784 | 34 (5,4 %) | 750 (95,7 %) | 774 | 7 (1,2 %) | 767 (99,1 %) | 5,20 [2,30; 11,72] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,065 |
| Gewicht (kg) | | | | | | | | |
| <70 | 1.257 | 38 (4,7 %) | 1.219 (97,0 %) | 1.229 | 22 (2,4 %) | 1.207 (98,2 %) | 1,81 [1,07; 3,07] | 0,026 |
| 70-90 | 2.593 | 69 (3,7 %) | 2.524 (97,3 %) | 2.720 | 21 (1,2 %) | 2.699 (99,2 %) | 3,72 [2,29; 6,07] | <0,001 |
| >90 | 1.471 | 34 (3,2 %) | 1.437 (97,7 %) | 1.378 | 15 (1,4 %) | 1.363 (98,9 %) | 2,28 [1,24; 4,18] | 0,008 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,132 |
| >1 MI in Vorgeschichte (≥1 Jahr vor Randomisierung) | | | | | | | | |
| Ja | 869 | 31 (5,4 %) | 838 (96,4 %) | 893 | 6 (0,9 %) | 887 (99,3 %) | 5,65 [2,36; 13,55] | <0,001 |
| Nein | 4.453 | 110 (3,4 %) | 4.343 (97,5 %) | 4.438 | 52 (1,6 %) | 4.386 (98,8 %) | 2,28 [1,64; 3,17] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,057 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | |
| <2 | 4.279 | 112 (3,7 %) | 4.167 (97,4 %) | 4.287 | 52 (1,7 %) | 4.235 (98,8 %) | 2,33 [1,67; 3,23] | <0,001 |
| ≥2 | 1.038 | 29 (3,9 %) | 1.009 (97,2 %) | 1.038 | 5 (0,7 %) | 1.033 (99,5 %) | 6,24 [2,42; 16,12] | <0,001 |

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | | ASS-Monotherapie | | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | |
|--|------------------------|-------------|----------------|------------------|------------|----------------|---|--------|
| | N | n (KM%) | m (%) | N | n (KM%) | m (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,054 |
| Mehrfäß-KHK | | | | | | | | |
| Ja | 3.278 | 101 (4,4 %) | 3.177 (96,9 %) | 3.256 | 33 (1,4 %) | 3.223 (99,0 %) | 3,31 [2,23; 4,90] | <0,001 |
| Nein | 2.043 | 40 (2,8 %) | 2.003 (98,0 %) | 2.075 | 25 (1,7 %) | 2.050 (98,8 %) | 1,73 [1,05; 2,84] | 0,033 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,044 |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt Blutungen gemäß Operationalisierung „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“ zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Mehrfäß-KHK“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieses Subgruppenmerkmals konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR > 1,0$). Diese Interaktion kann deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Für die Subgruppenmerkmale „Ethnie“, „Gewicht“, „>1 MI in Vorgeschichte“ und „Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($HR > 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für **Dyspnoe**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|--------------|------------------|-------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Alle Patienten | 5.322 | 738 (13,9 %) | 5.331 | 306 (5,7 %) | 2,64 [2,30; 3,04] | 2,42 [2,13; 2,75] | 0,081 [0,070; 0,093] | <0,001 |
| Kreatinin-Clearance (Cockroft Gault) zu Studienbeginn (ml/min) | | | | | | | | |
| <60 | 990 | 152 (15,4 %) | 1.044 | 55 (5,3 %) | 3,26 [2,36; 4,50] | 2,91 [2,17; 3,92] | 0,101 [0,074; 0,128] | <0,001 |
| ≥60 | 4.254 | 578 (13,6 %) | 4.210 | 243 (5,8 %) | 2,57 [2,20; 3,00] | 2,35 [2,04; 2,72] | 0,078 [0,065; 0,091] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,190 |
| PCI in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.524 | 647 (14,3 %) | 4.510 | 277 (6,1 %) | 2,55 [2,20; 2,95] | 2,33 [2,04; 2,66] | 0,082 [0,069; 0,094] | <0,001 |
| Nein | 798 | 91 (11,4 %) | 820 | 29 (3,5 %) | 3,51 [2,28; 5,40] | 3,22 [2,15; 4,84] | 0,079 [0,052; 0,105] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,168 |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.358 | 623 (14,3 %) | 4.349 | 272 (6,3 %) | 2,50 [2,15; 2,90] | 2,29 [1,99; 2,62] | 0,080 [0,068; 0,093] | <0,001 |
| Nein | 945 | 111 (11,7 %) | 967 | 34 (3,5 %) | 3,65 [2,46; 5,42] | 3,34 [2,30; 4,85] | 0,082 [0,058; 0,107] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,079 |
| Grad der Therapietreue (%) | | | | | | | | |
| Oberes Terzil (≥ 98,6) | 1.709 | 182 (10,6 %) | 1.803 | 93 (5,2 %) | 2,19 [1,69; 2,84] | 2,06 [1,62; 2,63] | 0,055 [0,037; 0,073] | <0,001 |
| Mittleres Terzil (92,1- <98,6) | 1.688 | 233 (13,8 %) | 1.790 | 109 (6,1 %) | 2,47 [1,95; 3,13] | 2,27 [1,82; 2,82] | 0,077 [0,057; 0,098] | <0,001 |
| Unteres Terzil (<92,1) | 1.840 | 314 (17,1 %) | 1.634 | 101 (6,2 %) | 3,12 [2,47; 3,95] | 2,76 [2,23; 3,42] | 0,109 [0,087; 0,130] | <0,001 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|---|------------------------|--------------|------------------|-------------|---|-------------------|----------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,123 |
| Region 2 | | | | | | | | |
| Europa | 2.906 | 351 (12,1 %) | 2.900 | 156 (5,4 %) | 2,42 [1,99; 2,94] | 2,25 [1,87; 2,69] | 0,067 [0,052; 0,082] | <0,001 |
| Nicht-Europa | 2.416 | 387 (16,0 %) | 2.431 | 150 (6,2 %) | 2,90 [2,38; 3,53] | 2,60 [2,17; 3,11] | 0,098 [0,081; 0,116] | <0,001 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,199 |
| Begleitmedikation mit Statinen | | | | | | | | |
| Ja | 4.877 | 677 (13,9 %) | 4.943 | 277 (5,6 %) | 2,72 [2,35; 3,14] | 2,48 [2,17; 2,83] | 0,083 [0,071; 0,095] | <0,001 |
| Nein | 445 | 61 (13,7 %) | 388 | 29 (7,5 %) | 1,97 [1,24; 3,13] | 1,83 [1,20; 2,79] | 0,062 [0,019; 0,106] | 0,004 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,194 |
| a: bezieht sich auf RR. Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. ARR; Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PCI: Perkutane Koronarintervention; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Dyspnoe“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn“, „PCI in der Anamnese“, „Koronarstent-Implantation in der Anamnese“, „Grad der Therapietreue“, „Region 2“ und „Begleitmedikation mit Statinen“ ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Die Effektrichtung war jedoch für alle Ausprägungen dieser Subgruppenmerkmale konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($RR > 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden.

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für **Gicht**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|--|------------------------|------------|------------------|------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Alle Patienten | 5.322 | 78 (1,5 %) | 5.331 | 55 (1,0 %) | 1,43 [1,01; 2,02] | 1,42 [1,01; 2,00] | 0,004 [-0,000; 0,009] | 0,044 |
| Alter 1 (Jahre) | | | | | | | | |
| <65 | 2.533 | 37 (1,5 %) | 2.401 | 16 (0,7 %) | 2,21 [1,23; 3,98] | 2,19 [1,22; 3,93] | 0,008 [0,002; 0,014] | 0,007 |
| 65-75 | 2.138 | 30 (1,4 %) | 2.301 | 29 (1,3 %) | 1,11 [0,67; 1,86] | 1,11 [0,67; 1,85] | 0,001 [-0,006; 0,009] | 0,678 |
| >75 | 651 | 11 (1,7 %) | 629 | 10 (1,6 %) | 1,06 [0,45; 2,52] | 1,06 [0,45; 2,48] | 0,001 [-0,014; 0,016] | 0,888 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,179 |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| Männlich | 4.073 | 72 (1,8 %) | 4.030 | 45 (1,1 %) | 1,59 [1,10; 2,32] | 1,58 [1,09; 2,29] | 0,007 [0,001; 0,012] | 0,014 |
| Weiblich | 1.249 | 6 (0,5 %) | 1.301 | 10 (0,8 %) | 0,62 [0,23; 1,72] | 0,62 [0,23; 1,71] | -0,003 [-0,010; 0,004] | 0,357 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,089 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | |
| <2 | 4.279 | 60 (1,4 %) | 4.287 | 48 (1,1 %) | 1,26 [0,86; 1,84] | 1,25 [0,86; 1,83] | 0,003 [-0,002; 0,008] | 0,241 |
| ≥2 | 1.038 | 17 (1,6 %) | 1.038 | 7 (0,7 %) | 2,45 [1,01; 5,94] | 2,43 [1,01; 5,83] | 0,010 [-0,001; 0,020] | 0,040 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,173 |
| Mehrfäß-KHK | | | | | | | | |
| Ja | 3.278 | 56 (1,7 %) | 3.256 | 29 (0,9 %) | 1,93 [1,23; 3,04] | 1,92 [1,23; 3,00] | 0,008 [0,002; 0,014] | 0,004 |
| Nein | 2.043 | 22 (1,1 %) | 2.075 | 26 (1,3 %) | 0,86 [0,48; 1,52] | 0,86 [0,49; 1,51] | -0,002 [-0,009; 0,005] | 0,599 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,029 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|--|------------------------|------------|------------------|------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| PCI in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.524 | 72 (1,6 %) | 4.510 | 46 (1,0 %) | 1,57 [1,08; 2,28] | 1,56 [1,08; 2,25] | 0,006 [0,001; 0,011] | 0,017 |
| Nein | 798 | 6 (0,8 %) | 820 | 9 (1,1 %) | 0,68 [0,24; 1,93] | 0,69 [0,24; 1,92] | -0,003 [-0,014; 0,007] | 0,468 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,139 |
| Koronarstent-Implantation in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.358 | 71 (1,6 %) | 4.349 | 44 (1,0 %) | 1,62 [1,11; 2,37] | 1,61 [1,11; 2,34] | 0,006 [0,001; 0,011] | 0,012 |
| Nein | 945 | 6 (0,6 %) | 967 | 11 (1,1 %) | 0,56 [0,20; 1,51] | 0,56 [0,21; 1,50] | -0,005 [-0,014; 0,004] | 0,242 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,049 |
| Medikationspflichtige Hypercholesterinämie | | | | | | | | |
| Ja | 4.070 | 63 (1,5 %) | 4.139 | 38 (0,9 %) | 1,70 [1,13; 2,54] | 1,69 [1,13; 2,52] | 0,006 [0,001; 0,011] | 0,010 |
| Nein | 1.252 | 15 (1,2 %) | 1.192 | 17 (1,4 %) | 0,84 [0,42; 1,69] | 0,84 [0,42; 1,67] | -0,002 [-0,012; 0,008] | 0,620 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,087 |
| a: bezieht sich auf RR. Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. ARR; Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); m: Anzahl zensierter Patienten; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PCI: Perkutane Koronarintervention; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Gicht“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Mehrfäß-KHK“ und „Koronarstent-Implantation in der Anamnese“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Sowohl für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK als auch für Patienten ohne Koronarstent-Implantation in der Anamnese zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($RR < 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können.

Für die Subgruppenmerkmale „Alter 1“, „Geschlecht“, „Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung“, „PCI in der Anamnese“ und „Medikationspflichtige Hypercholesterinämie“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für alle Ausprägungen der Subgruppenmerkmale „Alter 1“ und „Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung“ war die Effektrichtung jedoch konsistent mit der Effektrichtung in der Gesamtpopulation ($RR > 1,0$). Diese Interaktionen können deshalb als rein quantitativ und nicht fazitrelevant eingestuft werden. Für Patienten weiblichen Geschlechts, Patienten ohne PCI in der Anamnese und Patienten ohne medikationspflichtige Hypercholesterinämie zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($RR < 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können.

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für **Bradyarrhythmie**

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | p-Wert ^a |
|--|------------------------|------------|------------------|------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | |
| Alle Patienten | 5.322 | 99 (1,9 %) | 5.331 | 82 (1,5 %) | 1,21 [0,90; 1,63] | 1,21 [0,90; 1,62] | 0,003 [-0,002; 0,008] | 0,199 |
| Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | |
| <2 | 4.279 | 87 (2,0 %) | 4.287 | 62 (1,4 %) | 1,41 [1,02; 1,96] | 1,41 [1,02; 1,94] | 0,006 [0,000; 0,012] | 0,038 |
| ≥2 | 1.038 | 12 (1,2 %) | 1.038 | 20 (1,9 %) | 0,60 [0,29; 1,22] | 0,60 [0,29; 1,22] | -0,008 [-0,019; 0,004] | 0,154 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,032 |
| PCI in der Anamnese | | | | | | | | |
| Ja | 4.524 | 85 (1,9 %) | 4.510 | 64 (1,4 %) | 1,33 [0,96; 1,84] | 1,32 [0,96; 1,83] | 0,005 [-0,001; 0,010] | 0,086 |
| Nein | 798 | 14 (1,8 %) | 820 | 18 (2,2 %) | 0,80 [0,39; 1,61] | 0,80 [0,40; 1,60] | -0,004 [-0,019; 0,010] | 0,524 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,195 |
| Raucher | | | | | | | | |
| Ja | 929 | 7 (0,8 %) | 852 | 13 (1,5 %) | 0,49 [0,19; 1,23] | 0,49 [0,20; 1,23] | -0,008 [-0,019; 0,003] | 0,122 |
| Nein | 4.393 | 92 (2,1 %) | 4.476 | 69 (1,5 %) | 1,37 [1,00; 1,87] | 1,36 [1,00; 1,85] | 0,006 [-0,000; 0,011] | 0,051 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,040 |
| Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten | | | | | | | | |
| Ja | 4.273 | 83 (1,9 %) | 4.319 | 63 (1,5 %) | 1,34 [0,96; 1,86] | 1,33 [0,96; 1,84] | 0,005 [-0,001; 0,011] | 0,083 |
| Nein | 1.049 | 16 (1,5 %) | 1.012 | 19 (1,9 %) | 0,81 [0,41; 1,58] | 0,81 [0,42; 1,57] | -0,004 [-0,016; 0,009] | 0,536 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,188 |

| Subgruppe | Ticagrelor 60 mg + ASS | | ASS-Monotherapie | | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie | | | |
|--|------------------------|------------|------------------|------------|---|-------------------|------------------------|---------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung | | | | | | | | |
| Ja | 1.811 | 27 (1,5 %) | 1.825 | 33 (1,8 %) | 0,82 [0,49; 1,37] | 0,82 [0,50; 1,37] | -0,003 [-0,012; 0,006] | 0,453 |
| Nein | 3.117 | 66 (2,1 %) | 3.093 | 45 (1,5 %) | 1,47 [1,00; 2,15] | 1,46 [1,00; 2,12] | 0,007 [-0,000; 0,014] | 0,049 |
| <i>Interaktionstest</i> | | | | | | | | 0,076 |
| a: bezieht sich auf RR. | | | | | | | | |
| Zur eingesetzten statistischen Methodik siehe Seite 54 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. | | | | | | | | |
| ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ADP: Adenosindiphosphat; ARR: Absolute Risikoreduktion; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; KI: Konfidenzintervall; KM%: Kaplan-Meier-Prozent (zum Zeitpunkt 36 Monate); MI: Myokardinfarkt; m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; PCI: Perkutane Koronarintervention; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus | | | | | | | | |

Für den Endpunkt „Bradyarrhythmie“ zeigte sich für die Subgruppenmerkmale „Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung“ und „Raucher“ ein Beleg für eine Interaktion ($p < 0,05$). Für Patienten, deren MI mindestens 2 Jahre zurücklag und für Raucher zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($RR < 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können.

Für die Subgruppenmerkmale „PCI in der Anamnese“, „Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten“ und „Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$). Für Patienten ohne PCI in der Anamnese, Patienten ohne Begleitmedikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten sowie für Patienten, die ihre Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern innerhalb von 7 Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung begannen, zeigte sich eine Umkehr der Effektrichtung ($RR < 1,0$) im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ergebnisse dieser Subgruppen waren jedoch, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation, nicht statistisch signifikant, sodass diese als nicht fazitrelevant eingestuft werden können.

Diskussion der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Generell erschweren folgende Aspekte die Interpretation der Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen:

- „Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.“ (gemäß IQWiG-Methodenpapier [5])
- „Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.“ (gemäß IQWiG-Methodenpapier [5])
- „Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.“ [5]

„Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der 3 oben angesprochenen Aspekte in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren“ [5].

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergaben sich 504 mögliche Kombinationen aus betrachteten Endpunkten ($n=18$) und Subgruppen ($n=28$). Es zeigte sich bei 18 Subgruppen ein Beleg für und bei 68 Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,2$ bedeutet, dass eine 20 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese (H_0 : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 504 möglichen Interaktionstests, dass ca. 101 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,05$ bedeutet, dass eine 5 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet entsprechend, dass ca. 25 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Daher können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden

Für eine hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse spricht zudem, dass sich kein einheitliches Bild bezüglich möglicher Effektmodifikationen aus der Gesamtheit aller Subgruppenanalysen ableiten lässt.

Insgesamt zeigten sich keine konsistenten Effekte in einzelnen Subgruppen über die relevanten Endpunkte hinweg.

In der Gesamtsicht lässt sich nicht darauf schließen, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ergebnisse Gesamtpopulation

Die folgende Tabelle 4-103 fasst die Ergebnisse zu den im Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten zusammen.

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert) |
|--|---|
| Mortalität | |
| Gesamtmortalität | HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018 |
| Kardiovaskulärer Tod | HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004 |
| Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028 |
| Morbidität | |
| Myokardinfarkt | HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041 |
| Schlaganfall | HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058 |
| Instabile Angina pectoris | HR: 1,10 [0,66; 1,82]; p=0,714 |
| Transitorische ischämische Attacke | HR: 0,66 [0,30; 1,48]; p=0,315 |
| Dringende Koronarrevaskularisation | HR: 0,81 [0,56; 1,19]; p=0,282 |
| Stentthrombose | HR: 0,77 [0,49; 1,21]; p=0,256 |
| Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | HR: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,001 |
| EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) ^a | Keine statistisch signifikanten Unterschiede |
| Nebenwirkungen | |
| Unerwünschte Ereignisse | RR: 1,09 [1,06; 1,12]; p<0,001 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR: 1,00 [0,93; 1,08]; p=0,963 |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | RR: 1,94 [1,73; 2,16]; p<0,001 |
| Blutungen | |
| Schwere Blutung (TIMI) davon gastrointestinale Blutung (Anteil Patienten) | HR: 2,36 [1,65; 3,39]; p<0,001 46 % vs. 26 % |
| Fatale Blutung | HR: 0,88 [0,37; 2,13]; p=0,783 |
| Intrakranielle Blutung | HR: 1,38 [0,74; 2,55]; p=0,309 |
| Andere schwere Blutung (TIMI) | HR: 3,87 [2,33; 6,43]; p<0,001 |
| Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | HR: 2,62 [1,93; 3,56]; p<0,001 |
| Dyspnoe | RR: 2,42 [2,13; 2,75]; p<0,001 |
| Gicht | RR: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,044 |
| Bradyarrhythmie | RR: 1,21 [0,90; 1,62]; p=0,199 |
| <p>a: Der EQ-5D wurde in der PEGASUS-TIMI 54-Studie zur Erfassung von Daten für gesundheitsökonomische Analysen eingesetzt. Die VAS des EQ-5D wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzanalyse dargestellt. Für diesen Endpunkt erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Fett markiert: statistisch signifikant</p> | |

Mortalität

Gesamtmortalität

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ (HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018). Die Mortalität wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 20 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 5,4 % der Patienten, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 4,4 % der Patienten verstarben (-1 %).

Kardiovaskulärer Tod

Es zeigte sich zudem ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod“ (HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004). Die kardiovaskuläre Mortalität konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 29 % reduziert werden. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 3,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 2,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstarben (-1 %).

Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit

Es zeigte sich zudem ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ (HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028). Die Mortalität aufgrund koronarer Herzkrankheit konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg um 28 % reduziert werden. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 2,1 % der Patienten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit, während unter Ticagrelor 60 mg im gleichen Zeitraum nur 1,6 % der Patienten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit verstarben (-0,5 %).

Morbidität

Myokardinfarkt

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Myokardinfarkt“ (HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041). Das Risiko für einen Myokardinfarkt konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 17 % reduziert werden. Nach 36 Monaten ereignete sich bei 5,6 % der Patienten unter ASS-Monotherapie ein Myokardinfarkt, während dies nur bei 4,8 % der Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS der Fall war (-0,8 %).

Die beobachteten Myokardinfarkte waren durchweg patientenrelevant: Stumme Myokardinfarkte (ausschließlich post-hoc anhand von EKG und/oder Bildgebung diagnostiziert) oder CABG-assoziierte Myokardinfarkte (Typ 5, Anstieg kardialer Biomarker nach CABG) wurden nicht berichtet, PCI-assoziierte Myokardinfarkte (Typ 4a, Anstieg kardialer Biomarker nach PCI) gab es nur bei einem Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS und zwei Patienten unter ASS-Monotherapie [20].

Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ (HR: 0,80 [0,70; 0,91]; $p=0,001$), d.h. das Risiko für eines der schwerwiegenden Ereignisse des Kombinationsendpunkts wurde um 20 % reduziert. Nach 36 Monaten trat unter ASS-Monotherapie bei 9,6 % der Patienten eines der Ereignisse des Kombinationsendpunkts auf, während dies unter Ticagrelor 60 mg + ASS nur bei 7,9 % der Patienten der Fall war.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Bei den weiteren untersuchten Endpunkten der Kategorie „Morbidität“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Endpunkte „Schlaganfall“ (HR: 0,74 [0,55; 1,01]; $p=0,058$), „Transitorische Ischämische Attacke“ (HR: 0,66 [0,30; 1,48]; $p=0,315$), „Dringende Koronarrevaskularisation“ (HR: 0,81 [0,56; 1,19]; $p=0,282$) und „Stentthrombose“ (HR: 0,77 [0,49; 1,21]; $p=0,256$) wurden jedoch deutliche Trends zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS beobachtet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,09 [1,06; 1,12]; $p<0,001$) und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,94 [1,73; 2,16]; $p<0,001$), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten dagegen mit Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie vergleichbar häufig auf (RR: 1,00 [0,93; 1,08]; $p=0,963$).

Analysen der Inzidenzdichte für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE bestätigten diese Ergebnisse.

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse unter Ticagrelor 60 mg + ASS als duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie war erwartungsgemäß höher als unter ASS-Monotherapie. Allerdings waren nicht alle UE patientenrelevant (z.B. Veränderungen der

Laborwerte). In erster Linie führten UE der Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zum Therapieabbruch (siehe Tabelle 4-65). Den Schweregrad der UE, die in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe zum Therapieabbruch führten, stuften die Studienärzte hauptsächlich als mild (37 %) oder moderat (53 %) ein.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass identische Ereignisse unter „Unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ doppelt gezählt wurden und dass die SUE-Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war.

Blutungen

Blutungen gemäß TIMI-Definition traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie statistisch signifikant häufiger auf („Schwere Blutung (TIMI)“ (HR: 2,36 [1,65; 3,39]; $p < 0,001$); „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“ (HR: 2,62 [1,93; 3,56]; $p < 0,001$)). „Schwere Blutungen (TIMI)“ ereigneten sich selten (Ticagrelor 60 mg + ASS: 94 von 5.322 Patienten (2,5 %); ASS-Monotherapie: 43 von 5.331 Patienten (1,1 %)). Dies entspricht einer Differenz von 1,4 % über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren, bzw. rechnerisch 0,47 % pro Jahr. Trotz des erhöhten Blutungsrisikos mit Ticagrelor 60 mg + ASS war die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die schwerwiegendsten Blutungsereignisse, tödliche und intrakranielle Blutungen, waren sehr selten und mit Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie vergleichbar häufig. Nur bei „anderen schweren Blutungen (TIMI)“ gab es unter Ticagrelor 60 mg + ASS signifikant mehr Ereignisse als unter ASS-Monotherapie. Traumatische und prozedurale „schwere Blutungen (TIMI)“ waren unter Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber ASS-Monotherapie vergleichbar häufig. Spontane „schwere Blutungen (TIMI)“ waren mit Ticagrelor 60 mg + ASS häufiger als mit ASS-Monotherapie, insgesamt jedoch selten (69 (1,3 %) versus 28 (0,5 %) der Patienten innerhalb von bis zu 3 Jahren; Tabelle 4-70). „Schwere Blutungen (TIMI)“ wurden überwiegend den Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zugeordnet (Tabelle 4-71). Die meisten Patienten mit schweren Blutungen (TIMI) (circa 60 %) setzten die Studienbehandlung trotz dieses Ereignisses fort.

Die erhöhte Blutungsrate unter Ticagrelor 60 mg + ASS sollte vor dem Hintergrund des 20 % niedrigeren Gesamtmortalität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), des 29 % bzw. 28 % niedrigeren Risikos für kardiovaskulären Tod bzw. KHK-Tod (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.2; 4.3.1.3.1.3), sowie des um 17 % reduzierten Myokardinfarkttrisikos (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4) interpretiert werden.

Dyspnoe

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Dyspnoe“ (RR: 2,42 [2,13; 2,75]; $p < 0,001$).

Dyspnoen waren in der Regel benigne, reversible und insbesondere bei Therapiebeginn auftretende unerwünschte Ereignisse. Den Schweregrad stuften die Prüferärzte meist als mild (61 %) oder moderat (34 %) ein. Bei < 5 % der Patienten wurden schwere Dyspnoen beobachtet. Schwerwiegende Dyspnoen (SUE) traten äußerst selten auf (Ticagrelor 60 mg + ASS: 0,4 % der Patienten; ASS-Monotherapie: 0,1 % der Patienten).

Mehr als ein Viertel der Dyspnoe-UE (201 Patienten mit Ereignis, 30,1 % [N = 738]) traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS während der ersten 3 Tage der Behandlung auf (ASS-Monotherapie: 22 Patienten mit Ereignis, 7,2 % [n = 306]). Im weiteren Verlauf der Behandlung näherten sich die Dyspnoe-Inzidenzen in beiden Studienarmen kontinuierlich aneinander an. Nach Tag 180 entwickelten 227 Patienten der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und 178 Patienten der ASS-Monotherapie-Gruppe erstmals eine Dyspnoe.

Die beinahe vergleichbare Inzidenz in beiden Studienarmen spricht dafür, dass der überwiegende Teil der nach 180 Tagen Therapie aufgetretenen Dyspnoen in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, sondern z.B. auf in dieser Patientenpopulation mögliche Begleiterkrankungen wie z.B. eine beginnende Herzinsuffizienz oder Atemwegserkrankungen zurückgeführt werden könnten. Damit lag bei etwa einem Drittel der Dyspnoe-UE unter Ticagrelor 60 mg + ASS vermutlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation vor. Diese Vermutung wird durch die Tatsache untermauert, dass bei 36 % (269 von 738 Patienten) der Ticagrelor-Patienten mit Dyspnoe die Prüferärzte einen kausalen Zusammenhang zwischen diesem unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation verneinten.

Von 738 Patienten mit mindestens einer Dyspnoe brach weniger als ein Drittel (30 %; N = 738) die Therapie mit Ticagrelor 60 mg + ASS ab, davon 73 (10 %) innerhalb eines Tages. Die entsprechenden Dyspnoen klassifizierten die Prüferärzte hauptsächlich als mild (29 %) oder moderat (60 %).

Gicht/Bradyarrhythmie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie für den Endpunkt „Gicht“ (RR: 1,42 [1,01; 2,00]; $p = 0,044$). Der Unterschied war jedoch nur knapp statistisch signifikant, und Gicht-UE waren insgesamt selten (Ticagrelor 60 mg + ASS: 1,5 % der Patienten; ASS-Monotherapie: 1,0 % der Patienten). Den Schweregrad stuften die Prüferärzte hauptsächlich als mild (53 %) oder moderat (45 %) ein. Einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation bejahten die Prüferärzten bei 11 von 78 Patienten (14 %) unter

Ticagrelor 60 mg + ASS. Bei 54 von 78 Patienten (69 %) bildeten sich die Beschwerden wieder zurück.

Gicht-UE führten lediglich bei einem Patienten in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und vier Patienten in der ASS-Monotherapie-Gruppe innerhalb eines Tages nach Auftreten zu einer vorläufigen Unterbrechung der Therapie. Permanente Therapieabbrüche aufgrund von Gicht-UE erfolgten in der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe bei keinem Patienten und in der ASS-Monotherapie-Gruppe bei drei Patienten.

Gicht-SUE traten mit Ticagrelor 60 mg + ASS nicht auf. In der ASS-Monotherapie-Gruppe wurde ein Gicht-SUE berichtet.

Für Bradyarrhythmie-assoziierte UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergaben sich 504 mögliche Kombinationen aus betrachteten Endpunkten (n=18) und Subgruppen (n=28). Es zeigte sich bei 18 Subgruppen ein Beleg für und bei 68 Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,2$ bedeutet, dass eine 20 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese (H_0 : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 504 möglichen Interaktionstests, dass circa 101 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,05$ bedeutet, dass eine 5 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet entsprechend, dass circa 25 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Daher können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden

Für eine hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse spricht zudem, dass sich kein einheitliches Bild bezüglich möglicher Effektmodifikationen aus der Gesamtheit aller Subgruppenanalysen ableiten lässt. Insgesamt zeigten sich keine konsistenten Effekte in einzelnen Subgruppen über die relevanten Endpunkte hinweg.

In der Gesamtsicht lässt sich nicht darauf schließen, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs- therapie 1> | <Vergleichs- therapie 2> | <Vergleichs- therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten, doppelblinden multizentrischen PEGASUS-TIMI 54-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) mit 1.161 Studienzentren in 31 Ländern und mehr als 10.000 Patienten in der zulassungskonformen Patientenpopulation. Die mediane Beobachtungsdauer betrug circa 33 Monate und ist damit insbesondere im Setting einer chronischen Erkrankung adäquat. Insgesamt entspricht die PEGASUS-TIMI 54-Studie der Evidenzstufe 1b [73].

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle Endpunkte (außer für EQ-5D VAS) als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F). Die wichtigsten Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, verblindetes CEC adjudiziert. Folglich finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden nur valide und harte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Für alle Endpunkte wurde eine adäquate Operationalisierung umgesetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse bezüglich Reduktion des Risikos für schwerwiegende Folgeereignisse sind konsistent und gleichgerichtet für alle statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt. Aus den Subgruppenanalysen lässt sich nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit bietet die PEGASUS-TIMI 54-Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Zudem können die Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Fazit

Die Aussagekraft der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen PEGASUS-TIMI-54 Studie ist als hoch einzustufen. Aufgrund der besonderen Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte und der Größe der PEGASUS-TIMI 54-Studie können für statistisch signifikante Ergebnisse Belege für einen Zusatznutzen von Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie abgeleitet werden.

Die Anerkennung des Belegs für einen Zusatznutzen durch das IQWiG aufgrund der „besonderen Güte und ausreichenden Größe“ der einzigen für die Bewertung zur Verfügung

stehenden Studie erfolgte bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor anhand einer anderen Studie des Ticagrelor-Entwicklungsprogramms (PLATO), die mit der PEGASUS-TIMI 54-Studie in Größe und Qualität vergleichbar ist [15]. Auch der G-BA entschied, in der basierend auf der PLATO-Studie relevanten Subgruppe, auf einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen [16].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Derzeitige Versorgungssituation mit der zVT

Basierend auf einer groß angelegten „real world evidence“-Studie (Framingham-Studie) beträgt die verbleibende Lebenserwartung eines 60-jährigen Mannes mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte noch etwa 11 Jahre im Vergleich zu 20 Jahren bei einem gesunden Gleichaltrigen, sie ist also deutlich reduziert [74].

Aufgrund der Schwere eines Myokardinfarktes und des sehr hohen Risikos für das Auftreten von weiteren schwerwiegenden Folgeereignissen nach MI (siehe Modul 3) ist eine umfassende Sekundärprävention in allen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen - im Hinblick auf die thrombozytenaggregationshemmende Therapie in der erweiterten Sekundärprävention ist das eine dauerhafte niedrigdosierte ASS-Monotherapie [25, 58, 62, 75-77].

Die Wirksamkeit einer langfristigen ASS-Therapie in der Sekundärprävention im Vergleich zu einer Kontrolltherapie wurde in einer großen Meta-Analyse (25 Studien, 29.000 Patienten) der Antiplatelet Trialists' Collaboration nachgewiesen [78]. Eine thrombozytenhemmende Therapie (hauptsächlich mit ASS) führte im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 15 % und reduzierte die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall) um 30 % [78].

Trotz des mittlerweile breit etablierten Einsatzes empfohlener sekundärpräventiver Maßnahmen (u.a. ASS) bleibt das Risiko für Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte weiterhin hoch:

- So lag in einer post hoc-Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie die kardiovaskuläre Ereignisrate (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) in der Subgruppe der Patienten mit Myokardinfarktanamnese im ASS-Studienarm nach 28 Monaten Beobachtungszeit bei 8,3 %. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle betrug im o.g. Beobachtungszeitraum in der Gesamtpopulation der post hoc-Subgruppenanalyse (Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) 3,4 %, und die Gesamtmortalität lag bei 5,4 % (jeweils im ASS-mono-Studienarm) [79].
- Im internationalen REACH-Register wurde innerhalb einer 4-jährigen Beobachtungszeit bei ambulanten Patienten mit stabiler KHK und MI oder Schlaganfall in der Vorgeschichte - trotz medikamentöser Behandlung mit ASS, Statinen usw. - eine kumulative kardiovaskuläre Folgeereignisrate von 18 % bzw. 21 % (je nachdem ob das ischämische Erstereignis > 1 Jahr [also wie in der PEGASUS-TIMI 54-Studie] oder ≤ 1 Jahr zurücklag) ermittelt. Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität betragen im Beobachtungszeitraum 8,8 % bzw. 13,5 % [51].

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass der Bedarf für noch effektivere Therapieoptionen – mit positivem Nutzen-Risiko-Profil – hoch ist.

Auf Basis der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS für die Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zugelassen [1]. Die Patientengruppen, die von einer Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS am meisten profitieren, sind gemäß der Zulassung im Hinblick auf den Zeitpunkt der Initiierung der

Therapie sowie besonderer Risikoeigenschaften bzgl. der Entwicklung weiterer atherothrombotischer Ereignisse abgebildet.

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS auf Endpunktebene

In Tabelle 4-113 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS-Monotherapie auf Endpunktebene dargestellt. Die PEGASUS-TIMI 54-Studie eignet sich für die Ableitung von Aussagen mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ (siehe Abschnitt 4.4.1).

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt gemäß den Ausführungen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) §5 Abs. 7 [5].

Tabelle 4-113: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert) | Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: „Beleg“) |
|--|--|---|
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität | HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018 | Erheblicher Zusatznutzen |
| Kardiovaskulärer Tod | HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004 | |
| Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit | HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028 | |
| Morbidität | | |
| Myokardinfarkt | HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,041 | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| Schlaganfall | HR: 0,74 [0,55; 1,01]; p=0,058 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Instabile Angina pectoris | HR: 1,10 [0,66; 1,82]; p=0,714 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Transitorische ischämische Attacke | HR: 0,66 [0,30; 1,48]; p=0,315 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Dringende Koronarrevaskularisation | HR: 0,81 [0,56; 1,19]; p=0,282 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Stentthrombose | HR: 0,77 [0,49; 1,21]; p=0,256 | Kein Zusatznutzen belegbar |
| Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ | HR: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,001 | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| EQ-5D VAS (Zusatzanalyse) ^a | Keine statistisch signifikanten Unterschiede | - |
| Nebenwirkungen | | |
| Unerwünschte Ereignisse | RR: 1,09 [1,06; 1,12]; p<0,001 | Kein höheres Risiko belegbar ^b |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR: 1,00 [0,93; 1,08]; p=0,963 | Kein höheres Risiko belegbar |
| Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | RR: 1,94 [1,73; 2,16]; p<0,001 | Höheres Risiko (Ausmaß: gering) |
| Blutungen | | Höheres Risiko (Ausmaß: gering) |
| Schwere Blutung (TIMI) davon gastrointestinale Blutung (Anteil Patienten) | HR: 2,36 [1,65; 3,39]; p<0,001 46 % vs. 26 % | |
| Fatale Blutung | HR: 0,88 [0,37; 2,13]; p=0,783 | |
| Intrakranielle Blutung | HR: 1,38 [0,74; 2,55]; p=0,309 | |
| Andere schwere Blutung (TIMI) | HR: 3,87 [2,33; 6,43]; p<0,001 | |
| Schwere oder leichte Blutung (TIMI) | HR: 2,62 [1,93; 3,56]; p<0,001 | |
| Dyspnoe | RR: 2,42 [2,13; 2,75]; p<0,001 | Höheres Risiko (Ausmaß: gering) |
| Gicht | RR: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,044 | Kein höheres Risiko belegbar ^b |
| Bradyarrhythmie | RR: 1,21 [0,90; 1,62]; p=0,199 | Kein höheres Risiko belegbar |

| Endpunkt | Ticagrelor 60 mg + ASS vs. ASS-Monotherapie (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert) | Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: „Beleg“) |
|--|--|---|
| <p>a: Der EQ-5D wurde in der PEGASUS-Studie zur Erfassung von Daten für gesundheitsökonomische Analysen eingesetzt. Die VAS des EQ-5D wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzanalyse dargestellt. Für diesen Endpunkt erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>b: Aufgrund des geringen Ausmaßes des Effekts und der eingeschränkten Patientenrelevanz; siehe hierzu Ausführungen unterhalb dieser Tabelle</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | |

In der Gesamtschau ergeben sich für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ASS-Monotherapie, bei der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Patientenpopulation (zulassungskonforme Population) folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die Mortalität stellt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln zweifellos den wichtigsten aller infrage kommenden patientenrelevanten Endpunkte dar. Infolgedessen ist die Reduktion der Mortalität das bedeutsamste und am stärksten zu gewichtende Therapieziel.

Gesamtmortalität

Ticagrelor reduzierte die Mortalität signifikant und klinisch relevant. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ (HR: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,018). Die Mortalität konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 20 % reduziert werden. In einer allgemein als relativ stabil betrachteten Patientenpopulation führte die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS zu einer absoluten Mortalitätsreduktion von 1 % im Vergleich zur Behandlung mit einer ASS-Monotherapie (4,4 % vs. 5,4 %). Dies bedeutet - auf die GKV-Zielpopulation berechnet (etwa 100.000 Patienten pro Jahr) - eine Vermeidung von 1.000 Sterbefällen innerhalb von 3 Jahren.

Kardiovaskuläre Mortalität

Die Reduktion der Gesamtmortalität lässt sich in besonderer Weise auf die Reduktion der krankheitsspezifischen kardiovaskulären Mortalität zurückführen. Der kardiovaskulären Mortalität ist vor dem Hintergrund des in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiets eine spezielle Bedeutung beizumessen, da die betrachteten Patienten einem sehr hohen Risiko für schwerwiegende atherothrombotische Folgeereignisse ausgesetzt sind.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod“ (HR: 0,71 [0,56; 0,90]; p=0,004). Das Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 29 % reduziert werden. Die absolute Risikoreduktion betrug 1 % (2,6% vs. 3,6%).

Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit

„Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ stellt einen weiteren wichtigen Endpunkt zur Abbildung der krankheitsspezifischen Mortalität dar. Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren, wie in der PEGASUS-TIMI 54-Studie definiert, haben ein hohes Risiko für schwerwiegende atherothrombotische, KHK-assoziierte Folgeereignisse. Ein Myokardinfarkt (akute Form der KHK) geht mit einer hohen Mortalität einher (siehe Modul 3, Kapitel 3.2.1). Daher stellt die Reduktion der Todesfälle aufgrund koronarer Herzkrankheit einen aus der Patientensicht direkt mit der Grunderkrankung verbundenen und relevanten Endpunkt dar.

Bei Betrachtung des Endpunkts „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ zeigte sich ähnlich wie bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie (HR: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,028). Das Mortalitätsrisiko aufgrund einer koronaren Herzkrankheit konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 28 % reduziert werden. Die absolute Risikoreduktion betrug 1 % (2,6 % vs. 3,6 %).

Hervorzuheben ist, dass sich die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität (Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“) in voller Höhe in der Reduktion der Gesamtmortalität (Endpunkt „Gesamtmortalität“) widerspiegelt. Das heißt, dass die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität nicht durch eine Erhöhung der Mortalität an anderer Stelle aufgehoben wird. Den Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte „Gesamtmortalität“ (Abbildung 3), „Kardiovaskulärer Tod“ (Abbildung 4) und „Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit“ (Abbildung 5) kann entnommen werden, dass der Überlebensvorteil mit zunehmender Behandlungsdauer größer wird, was auf einen nachhaltigen Effekt hinweist.

In Anbetracht des Schweregrads der manifestierten atherosklerotischen Erkrankung der hier betrachteten Population, die ein sehr hohes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse aufweist, stellt die längerfristige, über die gesamte 3-jährige Studiendauer anhaltende Reduktion der Mortalität einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der bisherigen Standardtherapie (zVT, niedrigdosierte ASS-Monotherapie) dar.

Die durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS erzielte relative Reduktion des allgemeinen Mortalitätsrisikos sowie des spezifischen kardiovaskulären und KHK-bezogenen Mortalitätsrisikos in Höhe von 20 %, 29 % respektive 28 %, stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ASS-Monotherapie, nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung

der Überlebensdauer dar. Mit Ticagrelor 60 mg + ASS konnte auch außerhalb der akuten Myokardinfarktphase bei KHK-Patienten eine erhebliche Mortalitätsreduktion erzielt werden. Hieraus ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich Mortalität. Aus Patientensicht stellt das Mortalitätsrisiko zudem das wichtigste Entscheidungskriterium bei der Wahl der langfristigen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie infolge eines Myokardinfarkts dar [12] (siehe Abschnitt zu Patientenpräferenzen in Modul 3).

Bei gemeinsamer Betrachtung der in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Mortalitäts-bezogenen Endpunkte ergibt sich aufgrund der nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer ein erheblicher Zusatznutzen für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie.

Morbidität

Myokardinfarkt

Im Hinblick auf die Reduktion von Myokardinfarkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie (HR: 0,83 [0,70; 0,99]; $p=0,041$). Das Risiko für einen Myokardinfarkt konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 17 % reduziert werden.

Myokardinfarkte stellen ein für die betroffenen Patienten schwerwiegendes Ereignis dar, da sie akut lebensbedrohlich [17] und mit einem hohen Mortalitätsrisiko sowie einer hohen kardiovaskulären Folgeereignisrate assoziiert sind – innerhalb von fünf Jahren nach dem initialen Infarkt stirbt jeder fünfte Patient [80]. Typischerweise gehen sie mit einer schweren Symptomatik (retrosternales Druckgefühl mit thorakalem Schmerz und Schmerzen, die in den linken Arm, zwischen die Schulterblätter, in den Unterkiefer, den Hals oder Oberbauch ausstrahlen) einher. Zudem können ein beklemmendes Engegefühl im Brustbereich sowie heftiger Druck oder Brennen im Brustkorb auftreten. Weitere häufige Symptome eines Myokardinfarkts umfassen Angst, Schwäche und Vernichtungsgefühle bis hin zur Bewusstlosigkeit sowie Schweißausbrüche, Atemnot, Übelkeit und manchmal Erbrechen [18, 19]. Eine weitere mögliche Folge des Myokardinfarkts stellt die Entwicklung einer Herzinsuffizienz dar [17, 19].

Die Vermeidung von Myokardinfarkten stellt daher für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete Patientenpopulation eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet fürchten weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse. Sie sind besonders sensibilisiert, weil sie bereits ein derartiges Ereignis in der Vergangenheit erlitten haben und entsprechende spürbare Einbußen

an Lebensqualität infolge eines schwerwiegenden Ereignisses wie einem Myokardinfarkt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) hinnehmen mussten.

Die durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS erzielte Reduktion von Myokardinfarkten stellt gegenüber der derzeitigen Standardtherapie (zVT, niedrigdosierte ASS-Monotherapie) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Hieraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS.

Schlaganfall und weitere schwerwiegende Ereignisse

Schlaganfälle traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie numerisch seltener auf, wobei aufgrund der geringen Anzahl Ereignisse ein statistisch signifikantes Ergebnis knapp verfehlt ($p=0,058$) wurde.

Die Ereignisraten weiterer schwerwiegender, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossener Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ (transitorische ischämische Attacken, dringende Koronarrevaskularisation sowie Stentthrombosen) konnten durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie numerisch reduziert werden. Diese Ergebnisse unterstützen die oben dargestellten statistisch signifikanten Vorteile von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich Gesamt-, kardiovaskulärer und KHK-bezogener Mortalität und Myokardinfarkten und geben weitere Hinweise für die Wirksamkeit von Ticagrelor 60 mg in der Prävention schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Diese Morbiditätseffekte zeigen sich auch im Kombinationsendpunkt „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ (HR: 0,80 [0,70; 0,91]; $p=0,001$), d.h. das Risiko für schwerwiegende Ereignisse des Kombinationsendpunkts wurde um 20 % reduziert. Die Robustheit des Ergebnisses dieses Kombinationsendpunkts wurde durch mehrere Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS erzielte Reduktion des Risikos eines der Ereignisse des Kombinationsendpunkts „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ stellt eine gegenüber der derzeitigen Standardtherapie (zVT, niedrigdosierte ASS-Monotherapie) bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung des Überlebens in Verbindung mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

Hieraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die mit Ticagrelor 60 mg + ASS erzielte Reduktion des Risikos für Myokardinfarkte und Ereignisse des hier betrachteten Kombinationsendpunkts stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ticagrelor 60 mg + ASS dar.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS als dualer thrombozytenaggregationshemmender Therapie erwartungsgemäß etwas häufiger auf als unter der zVT, einer ASS-Monotherapie (RR: 1,09 [1,06; 1,12]; $p < 0,001$). Da jedoch die Effektstärke nur geringfügig ist und die hier betrachteten Symptome als nicht schwerwiegend eingestuft werden können, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen gemäß AM-NutzenV **kein höheres Risiko** für UE insgesamt ableiten. Zusätzlich ist zu beachten, dass nicht alle berichteten UE patientenrelevant sind, da z.B. auch Veränderungen der Laborwerte als UE erfasst wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden mit Ticagrelor 60 mg + ASS in vergleichbarer Häufigkeit wie mit ASS-Monotherapie beobachtet (RR: 1,00 [0,93; 1,08]; $p = 0,963$). Aus der AM-NutzenV leitet sich somit für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie **kein höheres Risiko** für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ab. Das schwerwiegendste unerwünschte Ereignis, die Mortalität, konnte sogar statistisch signifikant reduziert werden (siehe Abschnitt zur Mortalität).

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Unter Ticagrelor 60 mg + ASS ereigneten sich statistisch signifikant häufiger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (RR: 1,94 [1,73; 2,16]; $p < 0,001$). Den Schweregrad der UE, die zum Therapieabbruch führten, stuften die Prüfarzte hauptsächlich als mild (37 %) oder moderat (53 %) ein. Hauptsächlich führten UE der Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zum Therapieabbruch (siehe Tabelle 4-65).

Bei Betrachtung der UE, die zum Abbruch führten, ist zu beachten, dass diese Ereignisse gleichzeitig als UE und teilweise auch noch als UE von besonderem Interesse (z.B. als Blutung oder Dyspnoe) gezählt wurden. Hier liegen also Doppel- und häufig auch

Dreifachzählungen vor. Dies ist bei der Gesamtsicht der Ergebnisse und der abschließenden Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie zu berücksichtigen.

Aufgrund der mit Blick auf die AM-NutzenV nicht schwerwiegenden Natur des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wird das festgestellte Ausmaß des **höheren Risikos**, die Behandlung vorzeitig wegen UE abubrechen, auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse als **gering** eingestuft. Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Aspekte ist maximal ein geringes Ausmaß gerechtfertigt.

Blutungen

Ticagrelor 60 mg + ASS war mit signifikant mehr Blutungen assoziiert als eine ASS-Monotherapie („schwere Blutungen (TIMI)“: HR: 2,36 [1,65; 3,39]; $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für „schwere oder leichte Blutungen (TIMI)“ (HR: 2,62 [1,93; 3,56]; $p < 0,001$). Es ist jedoch hervorzuheben, dass die höhere Zahl schwerer Blutungen (TIMI) mit Ticagrelor 60 mg + ASS nicht zu einer höheren Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu ASS-Monotherapie führte (RR: 1,00 [0,93;1,08]; $p = 0,963$). Bei der Betrachtung der SUE ohne Berücksichtigung der Blutungsereignisse zeigte sich eine numerische Reduktion mit Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie (RR: 0,94 [0,87; 1,02]; $p = 0,116$).

Blutungen mit besonders schwerem Ausgang (fatale (HR: 0,88 [0,37; 2,13]; $p = 0,783$) und intrakranielle Blutungen (HR: 1,38 [0,74; 2,55]; $p = 0,309$)) traten jedoch in beiden Behandlungsgruppen sehr selten und mit vergleichbarer Inzidenz auf.

Ein erheblicher Teil der „schweren Blutungen (TIMI)“ waren gastrointestinale Blutungen, die in der Versorgungsrealität in der Regel gut beherrsch- und behandelbar sind und zu keinen irreversiblen Schäden führen. Schwere gastrointestinale Blutungen mit entsprechenden klinischen Blutungszeichen werden standardmäßig durch Substitution (z.B. Blutkonserven) sowie mit Verfahren zur endoskopischen Blutstillung und Protonenpumpeninhibitoren (u.a. intravenös vor der Endoskopie) behandelt. Die endoskopischen Verfahren umfassen hauptsächlich Injektionsverfahren (mit z.B. Adrenalin oder Fibrinkleber), mechanische Verfahren mit dem Setzen von einem oder mehreren Klipps oder Ligaturen sowie thermale Therapien [81].

Der Großteil (circa 60 %) der „schweren Blutungen (TIMI)“ führte nicht zu einem permanenten Therapieabbruch. Es lässt sich vermuten, dass die Prüfarzte das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse höher einschätzten als die Folgen einer Blutung. Unter Blutungen, die zum permanenten Therapieabbruch führten, waren „schwere Blutungen (TIMI)“ unterrepräsentiert.

Wegen des grundsätzlich schwerwiegenden Charakters „schwerer Blutungen (TIMI)“ und der Effektstärke wird das höhere Risiko zunächst als beträchtlich eingestuft. Allerdings liegt kein höheres Risiko für tödliches Outcome oder irreversible Schäden vor. Schwere Blutungen

waren insgesamt selten, meist gut beherrsch- und behandelbar und führten zu keiner höheren SUE-Gesamtrate. Da die Fachinformation außerdem konkrete Warnungen und Empfehlungen für die Behandlung enthält [1], wird das Ausmaß des **höheren Risikos** für die Patienten in der Gesamtabwägung als **gering** eingestuft.

Dyspnoe

Dyspnoen traten mit Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie signifikant häufiger auf (RR: 2,42 [2,13; 2,75]; $p < 0,001$). Den Schweregrad der Dyspnoen stufen die Prüferärzte hauptsächlich als mild oder moderat ein. Schwerwiegende Dyspnoen gab es sowohl unter Ticagrelor 60 mg + ASS als auch unter ASS-Monotherapie äußerst selten (0,4 % versus 0,1 %). Die unter Ticagrelor 60 mg + ASS beobachteten Dyspnoen bildeten sich in den meisten Fällen (circa 80 %) wieder zurück.

In der Ticagrelor-Gruppe wurde ein erheblicher Teil der Dyspnoen zu Studienbeginn beobachtet. Mehr als ein Viertel der Dyspnoe-UE (201 Patienten mit Ereignis, 27,2 % [n = 738]) traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS während der ersten 3 Tage der Behandlung auf (ASS-Monotherapie: 22 Patienten mit Ereignis, 7,2 % [n = 306]). Im weiteren Verlauf der Behandlung näherten sich die Dyspnoe-Inzidenzen in beiden Studienarmen kontinuierlich aneinander an. Nach Tag 180 entwickelten 227 Patienten der Ticagrelor 60 mg + ASS-Gruppe und 178 Patienten der ASS-Monotherapie-Gruppe erstmals eine Dyspnoe.

Dies spricht dafür, dass der überwiegende Teil der nach 180 Tagen Therapie aufgetretenen Dyspnoen in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, sondern z.B. auf in dieser Patientenpopulation mögliche Begleiterkrankungen wie z.B. eine beginnende Herzinsuffizienz oder Atemwegserkrankungen zurückgeführt werden könnten. Damit lag bei etwa einem Drittel der Dyspnoe-UE unter Ticagrelor 60 mg + ASS vermutlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation vor. Diese Vermutung wird durch die Tatsache untermauert, dass bei 36 % (269 von 738 Patienten) der Ticagrelor-Patienten mit Dyspnoe die Prüferärzte einen kausalen Zusammenhang zwischen diesem unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation verneinten.

Bei der Beurteilung des höheren Risikos unter Ticagrelor 60 mg + ASS eine Dyspnoe zu erleiden, sollte berücksichtigt werden, dass es sich um benigne und in den meisten Fällen vorübergehende, nicht schwerwiegende Ereignisse handelt. Folglich werden Dyspnoe-UE mit Blick auf die AM-NutzenV als nicht schwerwiegende Ereignisse klassifiziert und das Ausmaß des **höheren Risikos** auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse als **gering** eingestuft.

Gicht

Gicht-UE traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie etwas vermehrt auf, wobei das Ergebnis nur knapp statistisch signifikant war (RR: 1,42 [1,01; 2,00]; $p = 0,044$). Gicht-assoziierte UE waren insgesamt selten (1,5 % der Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS; 1,0 % der Patienten unter ASS-Monotherapie). Den Schweregrad stufen die Prüferärzte hauptsächlich als mild oder moderat ein. Zudem sind Gicht-UE in der

Regel gut behandelbar [82]. Gicht-assoziierte SUE traten je Studienarm nur bei je einem Patienten auf.

Da die Symptome der Gicht-assoziierten UE fast immer nicht schwerwiegend waren und die Effektstärke mit Blick auf die AM-NutzenV als geringfügig eingestuft werden muss, lässt sich **kein höheres Risiko** für den Endpunkt „Gicht“ unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie ableiten.

Bradyarrhythmie

Für Bradyarrhythmie-assoziierte UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie). Damit wurden die beim akuten Koronarsyndrom (PLATO-Studie) beobachteten Arrhythmien bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte nicht reproduziert.

Aus der AM-NutzenV leitet sich für den Endpunkt „Bradyarrhythmie“ für Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie **kein höheres Risiko** ab.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkt-Kategorie „Nebenwirkungen“ ein höheres Risiko geringen Ausmaßes wegen häufigeren Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, dem vermehrten Auftreten von schweren Blutungen und der höheren Inzidenz von Dyspnoen.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS

Aus der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen PEGASUS-TIMI 54-Studie können aufgrund der besonderen Studienqualität und -größe sowie der Validität der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte Belege für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ticagrelor 60 mg + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) abgeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4.1).

Bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ist der Vermeidung schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse und der Reduktion der (kardiovaskulären und KHK-assoziierten) Mortalität besondere Beachtung beizumessen. Die betrachtete Patientenpopulation hat ein hohes Risiko für schwerwiegende, irreversible Folgeereignisse: Einer von fünf Patienten ohne weiteres Ereignis innerhalb eines Jahres nach einem MI, erleidet während der nächsten drei Jahre ein erneutes Ereignis (kardiovaskularer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) [83] (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Ticagrelor 60 mg + ASS senkte die Mortalität in einem erheblichem Ausmaß (Gesamtmortalität -20 %; kardiovaskuläre Mortalität -29 %, KHK-Mortalität -28 %). Außerdem wurden beträchtliche Morbiditätseffekte beobachtet (Myokardinfarkt -17 %, Kombinationsendpunktsergebnisse „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ -20 %). Hierbei handelt es sich um robuste und konsistente Wirksamkeitseffekte von Ticagrelor 60 mg + ASS, die über die gesamte Studiendauer von bis zu drei Jahren anhielten. Der Überlebensvorteil vergrößerte sich sogar kontinuierlich.

Potenziell auftretende unerwünschte Ereignisse müssen vor dem Hintergrund der vermiedenen schwerwiegenden, irreversiblen kardiovaskulären Ereignisse, vor allem Todesfälle, interpretiert und bei der Saldierung der positiven und negativen Effekte von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie berücksichtigt werden. Darüber hinaus müssen die Effekte von Ticagrelor 60 mg + ASS vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass es sich um eine effektive, zusätzlich zu ASS, dem derzeitigen Therapiestandard, gegebene Medikation handelt. Aus diesem Grund sind behandelbare unerwünschte Ereignisse zu erwarten: unter Ticagrelor 60 mg + ASS zeigte sich im Vergleich zu ASS-Monotherapie ein höheres Risiko für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, schwerer Blutungen und Dyspnoe.

Während Mortalität, Myokardinfarkte und Schlaganfälle zu irreversiblen Schäden führen, waren die unerwünschten Ereignisse und insbesondere die schweren Blutungen in der Regel gut beherrsch- und behandelbar. Blutungen mit irreversiblen Folgen (fatale Blutungen, intrakranielle Blutungen) waren mit Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie vergleichbar häufig.

Bei der Gesamteinschätzung des Zusatznutzens und in Anbetracht der Schwere der Erkrankung ist die erreichte deutliche Mortalitätssenkung höher zu gewichten als die erhöhten Risiken behandelbarer Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen lassen nicht darauf schließen, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Gesamtabwägung von Nutzen und Risiken ergibt, unter Berücksichtigung der Schwere der manifestierten atherosklerotischen Erkrankung bei der hier adressierten Hochrisiko-Population mit einem besonders hohen Ausgangsrisiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zur zVT, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Der Zusatznutzen ergibt sich aus der nachhaltigen und deutlichen Reduktion der allgemeinen und krankheitsspezifischen (kardiovaskulären und KHK-bezogenen) Mortalität sowie der Vermeidung von Myokardinfarkten. Die klinische Relevanz dieser positiven Effekte von Ticagrelor 60 mg + ASS überwiegt die potenziellen Risiken durch unerwünschte Ereignisse (Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere Blutungen und Dyspnoe), die in der Regel gut beherrsch- und behandelbar und in der Fachinformation durch entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen konkret adressiert sind, deutlich.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------------|
| Gesamte Zielpopulation: 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 | Beträchtlich |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

²⁰ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

PEGASUS-TIMI 54-Studie

- Studienbericht [11]
- Publikationen [43, 44]
- Studienregistereinträge [39-42]

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Post-hoc Analysen [20]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique® 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. Vom 16. Juli 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf. Aufgerufen am: 21.01.2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-093. 2015.
4. 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. Adresse: <http://www.gesetze-im-internet.de/ammntzenv/BJNR232400010.html>. Aufgerufen am: 15.03.2016.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015. Adresse: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
6. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention. 2008. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003290.pdf. Aufgerufen am: 12.01.2016.
7. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. Box 6.4.b: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. In:

- Higgins J, Green S (Hrsg.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
8. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-5.
 9. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BioMed Central Medicine*. 2010;8:18.
 10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *British Medical Journal*. 2010;340:c869.
 11. AstraZeneca. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multinational Trial, to Assess the Prevention of Thrombotic Events with Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Acetyl Salicylic Acid (ASA) Therapy in Patients with History of Myocardial Infarction [PEGASUS: PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group]. D5132C00001. 14 February 2015. 2015.
 12. Muhlbacher AC, Bethge S. Reduce mortality risk above all else: a discrete-choice experiment in acute coronary syndrome patients. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(1):71-81.
 13. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen. 2016. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>. Aufgerufen am: 21.01.2016.
 14. WHO. The top 10 causes of death. 2014. Adresse: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Aufgerufen am: 21.01.2016.
 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.

16. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Ticagrelor. Vom 15. Dezember 2011. 2012; Bundesanzeiger Nr. 11 (S. 254) vom 19.01.2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
17. Herold G. Koronare Herzerkrankung (KHK). Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2015.
18. Pschyrembel W. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 2012. 263 ed. Berlin: de Gruyter; 2011.
19. Post F. Verdachtsdiagnose Herzinfarkt: Definition, Diagnostik, Primärtherapie. *Lege artis*. 2011;2011(1):190 - 4.
20. AstraZeneca. Post-hoc Analysen für die zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie. 2016.
21. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.
22. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie Nr. 8. 2012. Adresse: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-08_Langfassung_Schlaganfall_final5.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
23. Kompetenznetz Schlaganfall. Die Symptome. o. J. Adresse: <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/51.0.html>. Aufgerufen am: 15.03.2016.
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris. 1998. Adresse: http://leitlinien.dgk.org/files/1998_Leitlinie_Koronare_Herzkrankheit_Angina_pectoris.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
25. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

- (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie. Chronische KHK. Langfassung. 4. Auflage, 2016. Version 1. 2016. Adresse: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>. Aufgerufen am: 15.03.2016.
26. Herold G. Innere Medizin (Definition TIA). Köln: Gerd Herold; 2005.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-214/2013-03-27_A12-20_Apixaban-neues-AWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet). Vom 20. Juni 2013 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
29. Silber S, Oswald I. Stents: neue Erkenntnisse. 2007. Adresse: http://www.herzstiftung.de/pdf/zeitschriften/HH2_07_Stents.pdf. Aufgerufen am: 15.03.2016.
30. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(10):1020-9.
31. The EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide. 2015. Adresse: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. Aufgerufen am: 21.01.2016.
32. AstraZeneca. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multinational Trial, to Assess the Prevention of Thrombotic Events with Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Acetyl Salicylic Acid (ASA) Therapy in Patients with History of Myocardial Infarction (Protokoll). 2011.
33. Nowels D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Qual Life Res*. 2005;14(1):95-105.

34. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics*. 2005;6(2):124-30.
35. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). ICH harmonised tripartite guideline. Studies in support of special populations: Geriatrics E7. 1993. Adresse: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf. Aufgerufen am: 11.02.2016.
36. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. Adresse: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42330/1/WHO TRS 894.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42330/1/WHO_TRS_894.pdf). Aufgerufen am: 11.02.2016.
37. 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.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf. Aufgerufen am: 13.01.2016.
39. Clinicaltrials.gov. Prevention of Cardiovascular Events (eg, Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin (PEGASUS). 2015. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225562>. Aufgerufen am: 13.01.2016.
40. ICTRP WHO. Prevention of Cardiovascular Events (eg, Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin PEGASUS. 2015. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225562>. Aufgerufen am: 13.01.2016.
41. EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multinational Trial, to Assess the Prevention of Thrombotic Events with Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Acetyl Salicylic Acid (ASA) Therapy in Patients with History of Myocardial Infarction. 2015. Adresse:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017242-30/DE>. Aufgerufen am: 13.01.2016.

42. PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multinational Trial, to Assess the Prevention of Thrombotic Events with Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Acetyl Salicylic Acid (ASA) Therapy in Patients with History of Myocardial Infarction. 2015. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (kein Direktlink möglich). Aufgerufen am: 13.01.2016.
43. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *American Heart Journal*. 2014;167(4):437-44 e5.
44. 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. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800.
45. 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. Supplementary Appendix. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800.
46. AstraZeneca Germany. Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event (Data on file). 2016.
47. AstraZeneca Germany. Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event (Tables (final report), Kaplan-Meier figures) (Data on file). 2016.
48. AstraZeneca. TIGRIS Germany: Analysis of patients enrolled in Germany after one year of follow-up (Data on file). 2016.
49. AstraZeneca. TIGRIS Germany: Analysis of patients enrolled in Germany after one year of follow-up. Germany Baseline Tables (Data on file). 2016.
50. 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(1):258-62.
51. 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(12):1350-7.
 52. 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(3):401.
 53. 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(3):449-56.
 54. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Current Cardiology Reports*. 2013;15(3):340.
 55. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Current Cardiology Review*. 2013;9(4):331-9.
 56. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(14):1040-2.
 57. 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 (APSIS). *Heart*. 2006;92(2):177-82.
 58. 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(38):2949-3003.
 59. 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(4):576-82.

60. 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(3):772-9.
61. 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(6):2645-57.
62. 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(13):1635-701.
63. 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(7):968-72.
64. WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Risk factors. 2004. Adresse: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf?ua=1. Aufgerufen am: 03.02.2016.
65. 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(22):2422-46.
66. Kern D, Mellström C, Hunt P, et al. Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;DOI: 10.1185/03007995.2015.1136607.
67. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
68. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.

69. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *Journal of the American Medical Association*. 1988;259(13):1976-82.
70. Assmann-Stiftung für Prävention. PROCAM-Gesundheitstest. 2014. Adresse: <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>. Aufgerufen am: 17.02.2016.
71. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen. Prävalenzen und Inzidenzen von Patienten mit Myokardinfarkt (MI). Studie mit Routinedaten aus dem BKK-System (Data on file). 2016.
72. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 18. Dezember 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2 in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf. Aufgerufen am: 20.01.2016.
74. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *European Heart Journal*. 2002;23(6):458-66.
75. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF 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(22):2458-73.
76. 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(20):2569-619.
77. 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*. 2015.
78. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *British Medical Journal* 1988;296(6618):320-31.
79. 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 Cardiology*. 2007;49(19):1982-8.
80. 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(22):2755-64.
81. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-46.
82. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung. 2013. Adresse: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_akute%20Gicht_Langfassung.pdf. Aufgerufen am: 12.02.2016.
83. 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(19):1163-70.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|------------------------|--|------------------|
| Datenbankname | MEDLINE | |
| Suchoberfläche | PubMed | |
| Datum der Suche | 12.01.2016 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung vorgenommen | |
| Suchfilter | Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | ticagrelor* [ALL] | 1.142 |
| 2 | "AZD 6140" [ALL] OR "AZD-6140" [ALL] OR AZD6140 [ALL] OR SUB30898 [ALL] | 1.164 |
| 3 | Brilinta [ALL] OR Brilique [ALL] OR Possia [ALL] | 1.142 |
| 4 | "ticagrelor" [Supplementary Concept] | 550 |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 1.166 |
| 6 | randomized controlled trial [pt] | 402.985 |
| 7 | controlled clinical trial [pt] | 488.070 |
| 8 | randomized [tiab] | 364.822 |
| 9 | placebo [tiab] | 172.128 |
| 10 | clinical trials as topic [mesh: noexp] | 173.922 |
| 11 | randomly [tiab] | 245.326 |
| 12 | trial [ti] | 146.612 |
| 13 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 1.006.182 |
| 14 | animals [mh] NOT humans [mh] | 4.166.404 |
| 15 | #13 NOT #14 | 928.134 |
| 16 | #5 AND #15 | 392 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid SP | |
| Datum der Suche | 12.01.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 January 11 | |
| Suchfilter | Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | ticagrelor*.af. | 3.642 |
| 2 | (AZD 6140 or AZD-6140 or AZD6140 or SUB30898).af. | 406 |
| 3 | (Brilinta or Brilique or Possia).af. | 205 |
| 4 | ticagrelor/ | 3.497 |
| 5 | or/1-4 | 3.736 |
| 6 | random:.tw. OR placebo:.mp. OR double-blind:.tw. | 1.270.661 |
| 7 | 5 and 6 | 1.113 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 12.01.2016 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung vorgenommen | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter; nur Treffer der Kategorie "trials" verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | ticagrelor* | 284 |
| 2 | "AZD 6140" OR "AZD-6140" OR AZD6140 OR SUB30898 | 19 |
| 3 | Brilinta OR Brilique OR Possia | 8 |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 | 289 |
| 5 | Kategorie „trials“ | 243 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov bzw. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y |
| Datum der Suche | 13.01.2016 |
| Suchstrategie | (ticagrelor OR AZD 6140 OR AZD-6140 OR AZD6140 OR SUB30898 OR Brilinta OR Brilique OR Possia) [ALL-FIELDS] |
| Treffer | 267 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | ICTRP WHO |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.01.2016 |
| Suchstrategie | (ticagrelor OR AZD 6140 OR AZD-6140 OR AZD6140 OR SUB30898 OR Brilinta OR Brilique OR Possia) [Intervention] ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 372 Einträge zu 261 Studien |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 13.01.2016 |
| Suchstrategie | ticagrelor OR "AZD 6140" OR AZD-6140 OR AZD6140 OR SUB30898 OR Brilinta OR Brilique OR Possia |
| Treffer | 60 |

| | |
|---|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 13.01.2016 |
| Suchstrategie Suche 1 | Ticagrelor [Active Substance] ODER AZD?6140 [Active Substance] ODER SUB30898 [Active Substance] ODER Brilinta [Active Substance] ODER Brilique [Active Substance] ODER Possia [Active Substance] |
| Suchstrategie Suche 2 | Ticagrelor [Product name/code] ODER AZD?6140 [Product name/code] ODER SUB30898 [Product name/code] ODER Brilinta [Product name/code] ODER Brilique [Product name/code] ODER Possia [Product name/code] |
| Suchstrategie Suche 3 | Ticagrelor [Title] ODER AZD?6140 [Title] ODER SUB30898 [Title] ODER Brilinta [Title] ODER Brilique [Title] ODER Possia [Title] |
| Treffer Suche 1 | 11 |
| Treffer Suche 2 | 11 |
| Treffer Suche 3 | 11 |
| Treffer gesamt Vereinigungsmenge der Suchen 1, 2 und 3 | 12 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------------------------|
| 1 | Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, 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. European heart journal. 2015. Epub 2015/10/23 | A7, Publikationstyp nicht erfüllt |
| 2 | Spinar J, Spinarova L, Vitovec J. PEGASUS - Ticagrelor in secondary prevention on patients after a myocardial infarction. [Czech]. Vnitřní lékařství. 2015; 61(6):511-5. | A7, Publikationstyp nicht erfüllt |
| 3 | Spinar J, Spinarova L, Vitovec J. Pegasus study - long-term dual antiaggregation therapy (ASA + ticagrelor) following myocardial infarction. [Czech]. Kardiologická Revue. 2015; 17(1):41-5. | A7, Publikationstyp nicht erfüllt |
| 4 | 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. International journal of cardiology. 2015;201:276-8. | A7, Publikationstyp nicht erfüllt |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 001 | clinicaltrials.gov. Impact of Morphine Treatment on Platelet Inhibition in ST-Elevation Myocardial Infarction. NCT02627950 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627950 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 002 | clinicaltrials.gov. The Effect of Ticagrelor on 15-Epi-Lipoxin A4 and Inflammation. NCT02626169 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626169 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 003 | clinicaltrials.gov. Assessment of Loading With the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting. NCT02617290 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617290 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 004 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor in Human Endotoxemia Response to Human Endotoxemia. NCT02612480 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612480 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 005 | clinicaltrials.gov. Comparison of Administration Strategies of Ticagrelor in Patients With Unstable Angina Pectoris, a Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Study. NCT02612116 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612116 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 006 | clinicaltrials.gov. Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients. NCT02602444 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602444 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 007 | clinicaltrials.gov. Hunting for the Off-Target Properties of Ticagrelor on Endothelial Function in Humans (HI-TECH). NCT02587260 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587260 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 008 | clinicaltrials.gov. The Effect of Ticagrelor or Clopidogrel on Endothelial Function During Acute and | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Chronic Treatment. NCT02580149 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580149 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 009 | clinicaltrials.gov. COmparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With CKD and NSTEMI-ACS. NCT02578537 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578537 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 010 | clinicaltrials.gov. Vorapaxar in Patients With Prior Myocardial Infarction Treated With Prasugrel and Ticagrelor. NCT02545933 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545933 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 011 | clinicaltrials.gov. Impact of Chronic Kidney Disease on the Effects of Ticagrelor in Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease. NCT02539160 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539160 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 012 | clinicaltrials.gov. Platelet Inhibition After Pre-hospital Ticagrelor Using Fentanyl Compared to Morphine in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. NCT02531165 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531165 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 013 | clinicaltrials.gov. ComparisoN of ticAgrelor vs. Clopidogrel in endoTHEliAl Function of COPD patieNts. NCT02519608 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519608 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 014 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Therapy for RefrACTORY Migraine Study. NCT02518464 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518464 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 015 | clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Low-dose Ticagrelor in Chinese Patients With Stable Coronary Artery Disease. NCT02514642 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514642 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 016 | clinicaltrials.gov. Evaluation of Antiplatelet Effects and Safety of Intraoperative Administration of Ticagrelor | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Versus Clopidogrel. NCT02513004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513004 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 017 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor vs. Prasugrel Effects on Infarct Size. NCT02507323 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507323 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 018 | clinicaltrials.gov. Platelet Reactivity in Acute Non-disabling Cerebrovascular Events. NCT02506140 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506140 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 019 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor in Rotational Atherectomy to Reduce TROPonin Enhancement: the TIRATROP Study. NCT02505399 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505399 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 020 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Monotherapy After 3 Months in the Patients Treated With New Generation Sirolimus Stent for Acute Coronary Syndrome (TICO Study). NCT02494895 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494895 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 021 | clinicaltrials.gov. Comparison of Ticagrelor vs. Prasugrel on Inflammation, Arterial Stiffness, Endothelial Function, and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTE-ACS) Requiring Coronary Stenting. NCT02487732 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487732 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 022 | clinicaltrials.gov. The Risk of Major Bleeding With Novel Anti-platelets: A Comparison of Ticagrelor With Clopidogrel in a Real World Population of 5000 Patients Treated for Acute Coronary Syndrome. NCT02484924 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484924 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 023 | clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor in Reducing the Number of Days With Pain in Patients With Sickle Cell Disease. NCT02482298 [Internet]. Adresse: | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482298 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 024 | clinicaltrials.gov. Peripheral Endothelial Function Assessment of Patients on Ticagrelor vs. Clopidogrel Who Have Undergone PCI. NCT02469740 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469740 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 025 | clinicaltrials.gov. Platelet Resistance With Ticagrelor or Standard-Dose Clopidogrel Among CKD and ACS Patients. NCT02459288 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 026 | clinicaltrials.gov. Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Coronary Artery disease and Type 2 Diabetes Mellitus (TICS-DM). NCT02457130 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457130 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 027 | clinicaltrials.gov. Study to Assess the Bioequivalence Between Ticagrelor Orodispersible Tablets and Ticagrelor Immediate-release Tablets in Japanese Subjects. NCT02436577 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436577 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 028 | clinicaltrials.gov. Dose Adaptation to Offset the Interaction Between Ticagrelor and Ritonavir by Population-based PK Modeling. NCT02435563 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435563 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 029 | clinicaltrials.gov. A Multicenter Trial to Assess the Microvascular Integrity and Left Ventricular Function Recovery After Clopidogrel or Ticagrelor Administration, in Patients With STEMI Treated With Thrombolysis - The 'MIRTOS' Study. NCT02429271 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429271 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 030 | clinicaltrials.gov. Reducing Micro Vascular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction by Ticagrelor. NCT02422888 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422888 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 031 | clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Low-Dose Ticagrelor in Chinese Patients With NSTEMI-ACS. NCT02415803 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415803 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 032 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Peripheral Arterial Disease. NCT02407314 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407314 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 033 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Anti-inflammatory Effects. NCT02406911 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406911 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 034 | clinicaltrials.gov. Brilinta Taiwan Post Approval Safety Study. NCT02406248 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406248 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 035 | clinicaltrials.gov. Effect of Methylalantrexone on the PK/PD Profiles of Ticagrelor in Patients Treated With Morphine. NCT02403830 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403830 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 036 | clinicaltrials.gov. Sub Lingual Versus Traditional Oral Administration of Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome/Non ST-elevation Myocardial Infarction - A Platelet Reactivity Study. NCT02402400 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402400 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 037 | clinicaltrials.gov. Study to Assess the Bioavailability of Ticagrelor OD Tablet vs. IR Tablet. NCT02400333 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400333 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 038 | clinicaltrials.gov. Genotype and Platelet Reactivity in Patients on Hemodialysis. NCT02394145 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394145 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 039 | clinicaltrials.gov. Reversal of the Anti-platelet Effects of Ticagrelor. NCT02383771 [Internet]. Adresse: | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383771 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 040 | clinicaltrials.gov. Effect of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. NCT02379676 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379676 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 041 | clinicaltrials.gov. The Effect Of Ticagrelor On Saphenous Vein Graft Patency In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. NCT02352402 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352402 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 042 | clinicaltrials.gov. Effects and Plasma Concentration of Ticagrelor, After Crushed and Non-crushed Intake, After Acute Coronary Syndrome. NCT02341729 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341729 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 043 | clinicaltrials.gov. Determine the Safety/Efficacy of Ticagrelor for Maintaining Patency of Arterio-Venous Fistulae Created for Hemodialysis. NCT02335099 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335099 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 044 | clinicaltrials.gov. A Single-center, Prospective, Randomized Study of Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Dual Anti-platelet Therapy After Coronary Artery Bypass Grafting. NCT02330640 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330640 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 045 | clinicaltrials.gov. Comparative Efficacy of Ticagrelor Versus Aspirin on Blood Viscosity in Peripheral Artery Disease Patients With Type 2 Diabetes. NCT02325466 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325466 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A4, Endpunkte nicht erfüllt |
| 046 | clinicaltrials.gov. Impact of Renal Function on Ticagrelor-Induced Antiplatelet Effects in Coronary Artery Disease Patients. NCT02323971 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323971 . | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 047 | clinicaltrials.gov. Comparison of Low-Dose, Standard-Dose Ticagrelor and Clopidogrel for Inhibition of Platelet Reactivity in Patients With Acute Coronary Syndromes. NCT02319941 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319941 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 048 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Treated With Pharmacological Thrombolysis. NCT02298088 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298088 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 049 | clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome. NCT02293395 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293395 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 050 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Pharmacokinetics in NSTEMI. NCT02292277 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292277 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 051 | clinicaltrials.gov. Study of Ticagrelor Versus Aspirin Treatment in Patients With Myocardial Injury Post Major Non-cardiac Surgery. NCT02291419 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291419 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 052 | clinicaltrials.gov. Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease. NCT02287909 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287909 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 053 | clinicaltrials.gov. Effect of Ticagrelor on Adenosine-Induced Coronary Flow Reserve in Patients With Microvascular Angina. NCT02284048 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284048 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 054 | clinicaltrials.gov. NIRS Ticagrelor Evaluation. NCT02282332 [Internet]. Adresse: | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282332 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 055 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention. NCT02270242 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270242 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 056 | clinicaltrials.gov. Real Life Long-term Adherence to Ticagrelor After PCI for Acute Coronary Syndromes. NCT02265068 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265068 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 057 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Clopidogrel on Reperfusion in Patients With AMI. NCT02233790 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233790 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 058 | clinicaltrials.gov. Walking Effect of Long Term Ticagrelor in Subjects With PAD Who Have Undergone EVR. NCT02227368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227368 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 059 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Left Ventricular Remodeling After ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02224534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224534 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 060 | clinicaltrials.gov. Arachidonic Acid-induced Platelet Aggregation Rate in Patients With Stable CAD Treated With Ticagrelor Monotherapy. NCT02219412 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219412 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 061 | clinicaltrials.gov. Influence of Morphine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction. NCT02217878 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217878 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 062 | clinicaltrials.gov. Sampling P2Y12 Receptor Inhibition With Prasugrel and Ticagrelor in Patients Submitted to Thrombolysis. NCT02215993 [Internet]. Adresse: | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215993 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 063 | clinicaltrials.gov. A Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Dose-ranging Phase II Study of Ticagrelor Followed by a 4 Weeks Extension Phase in Paediatric Patients With Sickle Cell Disease. NCT02214121 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214121 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 064 | clinicaltrials.gov. TicaGrEloR and ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation for Recovery of Vascular Function After Successful Chronic Total Occlusion Recanalization. NCT02211066 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211066 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 065 | clinicaltrials.gov. Safety of "Ticagrelor+ Warfarin" in Comparison With "Clopidogrel+Aspirin+Warfarin". NCT02206815 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206815 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 066 | clinicaltrials.gov. Efficacy of Ticagrelor vs Clopidogrel in High-risk NSTEMI-ACS Patients Undergoing Early PCI. NCT02201667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201667 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 067 | clinicaltrials.gov. Reversing Ticagrelor's Effects With Fresh Platelets. NCT02201394 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201394 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 068 | clinicaltrials.gov. ONSET and OFFSET of Ticagrelor in ESRD. NCT02163954 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163954 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 069 | clinicaltrials.gov. Optical Coherence Tomography to Evaluate Ticagrelor and Clopidogrel. NCT02140801 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140801 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 070 | clinicaltrials.gov. Comparison of Ticagrelor And Clopidogrel on Inflammatory Biomarkers And Vascular Endothelial Function. NCT02123004 [Internet]. Adresse: | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123004 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 071 | clinicaltrials.gov. Adenosine-induced Myocardial Blood Flow in Peripheral Artery Disease Patients. NCT02121288 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 072 | clinicaltrials.gov. DIAMOND - Dual Antiplatelet Therapy to Reduce Myocardial Injury. NCT02110303 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02110303 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A4, Endpunkte nicht erfüllt |
| 073 | clinicaltrials.gov. Effect of Ticagrelor on Fractional Flow Reserve. NCT02108808 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108808 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 074 | clinicaltrials.gov. Switch to Ticagrelor in Critical Limb Ischemia Anti-platelet Study. NCT02091921 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091921 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 075 | clinicaltrials.gov. Clopidogrel And Ticagrelor in Healthy Subjects. NCT02086903 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086903 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 076 | clinicaltrials.gov. In Vitro Pharmacodynamic Effects of Cangrelor in Ticagrelor Treated Patients. NCT02081443 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081443 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 077 | clinicaltrials.gov. Triple vs. Dual Therapy. NCT02080858 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080858 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 078 | clinicaltrials.gov. Prasugrel and Ticagrelor in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02075125 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075125 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 079 | clinicaltrials.gov. Study of Effects of Ticagrelor on Microparticles and Micro-RNA in NSTEMI-ACS. NCT02071966 [Internet]. Adresse: | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071966 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 080 | clinicaltrials.gov. Compare Ticagrelor vs Clopidogrel on the Reduction of Arterial Stiffness and Wave Reflectionsin Patients With Coronary Artery Disease . The NOVELTY Study. NCT02071212 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071212 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 081 | clinicaltrials.gov. A Pharmacodynamic Study Comparing Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients Undergoing PCI With CYP2C19 Loss-of-function:. NCT02065479 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065479 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 082 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor China Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. NCT02064985 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064985 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 083 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Antiplatelet Therapy to Reduce Graft Events and Thrombosis. NCT02053909 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053909 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 084 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor vs Clopidogrel in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing PCI With Bivalirudin.. NCT02052635 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052635 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 085 | clinicaltrials.gov. Genotyping Guided Individualized Treatment of Clopidogrel and Ticagrelor in ACS. NCT02048228 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048228 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 086 | clinicaltrials.gov. Comparing Ticagrelor and Clopidogrel Pharmacodynamics After Thrombolysis. NCT02048085 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048085 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 087 | clinicaltrials.gov. OraL Crushed and dIspersed Ticagrelor 180mg Compared to Whole Tablets of | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | eQual Dose in STEMI Patients unDergoing Primary PCI: a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study (the LIQUID Study). NCT02046486 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046486 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 088 | clinicaltrials.gov. Comparison of Clopidogrel and Ticagrelor on Microvascular Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02026219 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026219 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 089 | clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Study of Ticagrelor in Hemodialysis Patients and Healthy Subjects. NCT02022748 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022748 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 090 | clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic Evaluation of Switching From Prasugrel to Ticagrelor. NCT02016170 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016170 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 091 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor in Severe Community Acquired Pneumonia. NCT01998399 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998399 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 092 | clinicaltrials.gov. Mojito Study (Mashed Or Just Integral Pill of TicagrelOr ?). NCT01992523 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992523 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 093 | clinicaltrials.gov. A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01991795 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991795 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 094 | clinicaltrials.gov. Different LD of Ticagrelor for Antiplatelet Effect in Patients With Non-ST-segment Elevation ACS Undergoing PCI. NCT01962428 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962428 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 095 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Loading Dose Versus Clopidogrel Loading and Reloading With Ticagrelor.. NCT01961856 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961856 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 096 | clinicaltrials.gov. Differential Effect of Ticagrelor Versus Prasugrel Maintenance Dose on Endothelial Function of Peripheral Vessels in Patients With Coronary Artery Disease. NCT01957540 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957540 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 097 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor vs High Dose Clopidogrel in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Post Fibrinolysis. NCT01950416 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950416 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 098 | clinicaltrials.gov. Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome. NCT01944800 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944800 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 099 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor for PCI Post Thrombolysis. NCT01930591 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930591 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 100 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Eptifibatide Bolus-Only Versus Ticagrelor and Eptifibatide Bolus Plus Abbreviated Infusion. NCT01919723 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919723 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 101 | clinicaltrials.gov. Effect of Pretreatment With Ticagrelor on Residual Thrombus After PCI in Patients Presenting With ACS in Comparison With Delayed Treatment at the Time of PCI: an OCT Study. NCT01916902 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916902 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 102 | clinicaltrials.gov. Comparison of Clopidogrel Versus Ticagrelor Therapy for Atherosclerotic Plaque | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Inflammation. NCT01905566 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905566 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 103 | clinicaltrials.gov. High Ticagrelor Loading Dose in STEMI. NCT01898442 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898442 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 104 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor vs Clopidogrel Effect on MFR in CAD Population. NCT01894789 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894789 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 105 | clinicaltrials.gov. Study to Investigate if the Uptake of Ticagrelor Into the Body Differs Depending on Method of Administration.. NCT01887626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887626 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 106 | clinicaltrials.gov. Targeting Platelet-Leukocyte Aggregates in Pneumonia With Ticagrelor. NCT01883869 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883869 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 107 | clinicaltrials.gov. PKPD Study of Ticagrelor and Prasugrel in Healthy Korean Males. NCT01876797 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876797 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 108 | clinicaltrials.gov. A Phase IV Study of the Onset and Maintenance of the Antiplatelet Effect of Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Chinese Patients With ACS. NCT01864005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864005 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 109 | clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic Effect of Prasugrel vs. Ticagrelor in Diabetes. NCT01852214 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852214 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 110 | clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic Effects of Prasugrel Compared With Ticagrelor in Patients With Coronary Artery Disease. NCT01852175 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852175 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 111 | clinicaltrials.gov. The Antiplatelet and Immune Response Trial. NCT01846559 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846559 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 112 | clinicaltrials.gov. Comparison of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Residual Thrombus Burden During PCI: an OCT Study. NCT01826175 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826175 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 113 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Type 2 Diabetic Patients. NCT01823510 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823510 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 114 | clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Ticagrelor. NCT01812330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812330 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 115 | clinicaltrials.gov. Effect of Ticagrelor on Endothelial Function. NCT01805596 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805596 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 116 | clinicaltrials.gov. Platelet Aggregation During the Shift From Clopidogrel to Ticagrelor. NCT01795820 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795820 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 117 | clinicaltrials.gov. Cangrelor Ticagrelor Transition Study. NCT01766466 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766466 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 118 | clinicaltrials.gov. A Clinical Study of Safety and P2Y12 Receptor Inhibition Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Vietnamese Patient. NCT01757262 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757262 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 119 | clinicaltrials.gov. Study Comparing Ticagrelor With Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing CABG. NCT01755520 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755520 . | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 120 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Intracoronary Morphine in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. NCT01738100 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738100 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 121 | clinicaltrials.gov. Investigation of Drug-drug Interaction of Dabigatran and Ticagrelor. NCT01734772 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734772 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 122 | clinicaltrials.gov. A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Peripheral Artery Disease. NCT01732822 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732822 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 123 | clinicaltrials.gov. Impact of Ticagrelor Re-load on Pharmacodynamic Profiles. NCT01731041 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731041 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 124 | clinicaltrials.gov. Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in American Indian Patients. NCT01706510 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706510 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 125 | clinicaltrials.gov. Endothelium, Stenting, and Antiplatelet Therapy (EST) - Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor Study. NCT01700322 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700322 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 126 | clinicaltrials.gov. Effect of Modifying Anti-platelet Treatment to Ticagrelor in Patients With Diabetes and Low Response to Clopidogrel. NCT01643031 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643031 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 127 | clinicaltrials.gov. Differential Effect of Ticagrelor Versus Prasugrel on the Adenosine-induced Coronary Vasodilatory Responses in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Coronary Intervention. NCT01642966 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642966 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 128 | clinicaltrials.gov. Antithrombotic Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel. NCT01642238 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642238 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 129 | clinicaltrials.gov. Investigation of Pharmacodynamic Effects of Dabigatran and Ticagrelor and Assessment of Ticagrelor Interaction Potential With Dabigatran. NCT01595854 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595854 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 130 | clinicaltrials.gov. Study to Assess the Pharmacokinetics of AZD6140 After Single Dose in Healthy Japanese Male Volunteers. NCT01588626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588626 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 131 | clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic Evaluation of Switching From Ticagrelor to Prasugrel in Subjects With Stable Coronary Artery Disease. NCT01587651 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587651 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 132 | clinicaltrials.gov. Standard (180mg) Versus Double (360mg) Loading Dose of Ticagrelor in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (STEMI), Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI). NCT01575795 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575795 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 133 | clinicaltrials.gov. High Clopidogrel Dose Versus Prasugrel and Ticagrelor in High Reactive Stable Patients. NCT01543932 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543932 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 134 | clinicaltrials.gov. PhaRmacodynamic Effect of Therapy With PraSugrel or TicagrElor in Acute Coronary Syndrome paTients With Diabetes Mellitus. NCT01531114 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531114 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 135 | clinicaltrials.gov. A Pharmacodynamic Study With Ticagrelor in African American Patients. NCT01523392 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523392 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 136 | clinicaltrials.gov. A Pharmacodynamic Study With Ticagrelor in Hispanic Patients. NCT01523366 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523366 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 137 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor in Clopidogrel Resistant Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. NCT01511471 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511471 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 138 | clinicaltrials.gov. Study to Assess Effect of Cyclosporine on the Blood Levels of Ticagrelor. NCT01504906 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504906 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 139 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor in Comparison to Prasugrel for Early Inhibition of Platelet Reactivity in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (STEMI), Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI). NCT01463163 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463163 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 140 | clinicaltrials.gov. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: ADjusting Antiplatelet Treatment in PatienTs Based on Platelet Function Testing. NCT01456364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456364 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 141 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Surgery. NCT01373411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01373411 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 142 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Versus Prasugrel in Acute Coronary Syndromes After Percutaneous Coronary Intervention. NCT01360437 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360437 . | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 143 | clinicaltrials.gov. A 30 Day Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pre-hospital vs. In-hospital Initiation of Ticagrelor Therapy in STEMI Patients Planned for Percutaneous Coronary Intervention (PCI). NCT01347580 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347580 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 144 | clinicaltrials.gov. Study to Assess Safety and Efficacy of Ticagrelor (AZD6140) Versus Clopidogrel in Asian/Japanese Patients With Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS). NCT01294462 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294462 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 145 | clinicaltrials.gov. Study to Assess the Effect of Ticagrelor on Coronary Blood Flow in Healthy Male Subjects.. NCT01226602 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226602 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 146 | clinicaltrials.gov. An Asian Study to Assess the Properties and Profile of Ticagrelor in Patients With Stable Coronary Artery Disease. NCT01118325 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118325 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 147 | clinicaltrials.gov. Uric Acid Study in Healthy Male Volunteers. NCT00738842 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738842 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 148 | clinicaltrials.gov. Study to Investigate the Effects of AZD6140 in Patients With Renal Impairment and in Healthy Volunteers. NCT00733265 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00733265 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 149 | clinicaltrials.gov. An Open-Label, Single and Multiple Dose Pharmacokinetic Study of 90 mg and 180 mg Doses of AZD6140 in Healthy Volunteers. NCT00721448 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721448 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 150 | clinicaltrials.gov. AZD6140 Oral Contraceptive Interaction Study. NCT00685906 [Internet]. Adresse: | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685906 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 151 | clinicaltrials.gov. A Study of the Antiplatelet Effects Comparing Ticagrelor (Ticag. - AZD6140) With Clopidogrel (Clop.) Responder and Non-responders. NCT00642811 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642811 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 152 | clinicaltrials.gov. A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome. NCT00391872 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391872 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 153 | clinicaltrials.gov. Comparing Ticagrelor Versus Clopidogrel on Microcirculation. NCT02618733 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618733 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 154 | clinicaltrials.gov. Platelet Reactivity Inhibition Following Ticagrelor Loading Dose and One Year Outcome. NCT02428725 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428725 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 155 | clinicaltrials.gov. STEEL Percutaneous Coronary Intervention. NCT02327624 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327624 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 156 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor or Prasugrel Versus Clopidogrel in Elderly Patients With an Acute Coronary Syndrome and a High Bleeding Risk: Optimization of Antiplatelet Treatment in High-risk Elderly. NCT02317198 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317198 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 157 | clinicaltrials.gov. High "on Treatment" Platelet Reactivity in the Intensive Care Unit. NCT02285751 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285751 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 158 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Endothelial Function. NCT02261922 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02261922 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 159 | clinicaltrials.gov. EndoTic - Endothelium and Ticagrelor. NCT02244710 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244710 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 160 | clinicaltrials.gov. The Effect of Clopidogrel and Ticagrelor With and Without Acetylsalicylic Acid (ASA) on Hemostatic System Activation at the Site of Plug Formation in Vivo in Man. NCT02120092 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120092 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 161 | clinicaltrials.gov. The Efficacy of Ticagrelor on Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Expansion. NCT02070653 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070653 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 162 | clinicaltrials.gov. Transition From Ticagrelor to Clopidogrel Following Acute Coronary Syndrome: To Bolus or Not?. NCT02054663 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054663 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 163 | clinicaltrials.gov. Impact of Ticagrelor on the Endothelial Healing Following Drug-eluting Stent Implantation in the Patients With Acute Coronary Syndrome. NCT02037412 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037412 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 164 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor and Adenosine. NCT01996735 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996735 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A4, Endpunkte nicht erfüllt |
| 165 | clinicaltrials.gov. Bedside Testing of CYP2C19 Gene for Treatment of Patients With PCI With Antiplatelet Therapy. NCT01823185 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823185 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 166 | clinicaltrials.gov. GLOBAL LEADERS: A Clinical Study Comparing Two Forms of Anti-platelet Therapy After Stent Implantation. NCT01813435 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813435 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| 167 | clinicaltrials.gov. Comparison of Antiplatelet Effect of Ticagrelor vs Tirofiban in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. NCT01660373 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660373 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 168 | clinicaltrials.gov. Ad Hoc Percutaneous Coronary Intervention Study in Acute Coronary Syndrome Patients. NCT01603082 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603082 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 169 | clinicaltrials.gov. Evaluation of the Drug-drug Interaction Between Ticagrelor and Venlafaxine When Taken Together in Healthy Volunteers. NCT01350921 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350921 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 170 | clinicaltrials.gov. Evaluation on the Safety of Ticagrelor Among Chinese ACS Patients. NCT02430493 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430493 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 171 | clinicaltrials.gov. Establishing the Microcirculatory Effects of Ticagrelor on Tissue Perfusion in Critical Limb Ischemia. NCT02230527 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230527 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 172 | clinicaltrials.gov. Antiplatelet Therapy After Cardiac Arrest. NCT02224274 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224274 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 173 | clinicaltrials.gov. Compare Efficacy and Safety of Clopidogrel vs Ticagrelor in Stabilized Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention; TicAgrelor Versus CLOpidogrel in Stabilized Patients With Acute Myocardial Infarction: TALOS-AMI. NCT02018055 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018055 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 174 | clinicaltrials.gov. Role of Immune Responses After Acute Myocardial Infarction. NCT02428374 [Internet]. Adresse: | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428374 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 175 | clinicaltrials.gov. P3AMI Antiplatelet Trial. NCT02376283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376283 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 176 | clinicaltrials.gov. [SOCRATES -Acute Stroke Or Transient IsChaemic Attack TReated With Aspirin or Ticagrelor and Patient OutcomES]. NCT01994720 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994720 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 177 | clinicaltrials.gov. Antithrombotic Triple Therapy in Humans. NCT01812200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812200 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 178 | clinicaltrials.gov. Study to See if Platelet Transfusion Stop or Lessen the Effect of the Drug on Platelets. NCT01744288 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 179 | clinicaltrials.gov. Use of Ticagrelor in Korean ACS Patients: The BRILIANT KOREA Registry. NCT02521038 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521038 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 180 | clinicaltrials.gov. Effect of Ticagrelor vs. Dipyridamole on Adenosine Uptake. NCT01690884 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690884 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 181 | clinicaltrials.gov. Rapid P2Y12 Receptor Inhibition Attenuates Inflammatory Cell Infiltration in Thrombus Aspirated From the STEMI Patients. NCT02639143 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639143 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 182 | clinicaltrials.gov. Assessment of Coronary Flow Reserve by Doppler Flow Wire in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Differences Between the Loading Dose of Prasugrel and Ticagrelor .. NCT02032303 [Internet]. Adresse: | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|--------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032303 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 183 | clinicaltrials.gov. Optimal Anti-platelet Treatment for Patients With Clopidogrel Low Response. NCT01955200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955200 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 184 | clinicaltrials.gov. Assessment of Coronary Flow Reserve by Doppler Flow Wire in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Differences Between the Loading Dose of Ticagrelor and Clopidogrel. NCT02032290 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032290 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 185 | clinicaltrials.gov. A Study of the Onset and Offset of Antiplatelet Effects Comparing Ticagrelor, Clopidogrel, and Placebo With Aspirin. NCT00528411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528411 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 186 | clinicaltrials.gov. Offset of Ticagrelor's Effect on Endothelial Function as Assessed With Peripheral Arterial Tonometry (EndoPAT Assay). NCT01957527 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957527 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 187 | clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Asian/KOREAn Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management. NCT02094963 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094963 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 188 | clinicaltrials.gov. Platelet Reactivity After TAVI: A Multicenter Pilot Study. NCT02224066 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224066 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 189 | clinicaltrials.gov. REalWorld Insights on the INitiation and Treatment Duration of ticagrEloR & Other Oral Antiplatelets (OAP) in Patients With Acute Coronary Syndrome (ACS) in Be/Lux.. NCT02190123 [Internet]. Adresse: | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190123 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 190 | clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Ischemic Preconditioning Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Humans. NCT01743937 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743937 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 191 | clinicaltrials.gov. Is Efficacy of PLAtelet Aggregation Inhibition by Ticagrelor Mediated P2Y12 Blockade Dependent Upon Endogenous Endothelial Nitric OXide?. NCT02169596 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169596 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 192 | clinicaltrials.gov. The ACS Ethnicity Platelet Function Study. NCT01829659 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829659 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 193 | clinicaltrials.gov. Tailored Antiplatelet Therapy Following PCI. NCT01742117 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742117 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 194 | clinicaltrials.gov. Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs Study 2. NCT01805570 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805570 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 195 | clinicaltrials.gov. Compare the Efficacy of Different Antiplatelet Therapy Strategy After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. NCT02201771 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201771 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 196 | clinicaltrials.gov. Assessment of Coagulation and Thrombocyte Function After Termination of Ticagrelor. NCT02297971 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297971 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 197 | clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients With Stable Angina, NSTEMI and STEMI Undergoing PCI. NCT02012140 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012140 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 198 | clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Antiplatelet Drugs in Diabetic pAtients. NCT02302508 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302508 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 199 | clinicaltrials.gov. "Me and My Heart" Study. NCT02615704 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615704 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 200 | clinicaltrials.gov. Brilinta DaYu Study. NCT01870921 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870921 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 201 | clinicaltrials.gov. Overcoming High On-Treatment Platelet Reactivity (HPR) During Prasugrel Therapy With Ticagrelor. NCT01869309 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869309 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 202 | clinicaltrials.gov. Extended Drug Utilization Study Among Patients Exposed to Ticagrelor, Clopidogrel and Prasugrel. NCT01276275 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276275 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 203 | clinicaltrials.gov. Utilization of Ticagrelor in the Upstream Setting for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (UPSTREAM): An ED-Based Clinical Registry. NCT02271022 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271022 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 204 | clinicaltrials.gov. Platelet Reactivity After CABG. NCT01793597 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01793597 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 205 | clinicaltrials.gov. A Pharmacodynamic Study of a Personalized Strategy for P2Y12 Inhibition Versus Ticagrelor in Reducing Ischemic and Bleeding Risk. NCT02044146 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044146 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 206 | clinicaltrials.gov. Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs Study. NCT01510171 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510171 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 207 | clinicaltrials.gov. Optimizing Timing of CABG in Patients Presenting With ACS and Treated With Ticagrelor. NCT02627521 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627521 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 208 | clinicaltrials.gov. An Observational Prospective Study to Understand the Usage Pattern of Ticagrelor With ACS (Acute Coronary Syndrome). NCT02408224 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408224 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 209 | clinicaltrials.gov. A Pilot Study To Examine The Effects Of Ticagrelor To Protect Against Type 2 Diabetes-Induced Vascular Damage. NCT02214654 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214654 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 210 | clinicaltrials.gov. the Effect Between Platelet Reactivation and Antiplatelet Drugs. NCT02198053 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198053 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 211 | clinicaltrials.gov. A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban (JNJ39039039; BAY-59-7939) and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. NCT01830543 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830543 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 212 | clinicaltrials.gov. Canadian Ticagrelor Survey. NCT01757483 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757483 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 213 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor for the Comatose. NCT02175875 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175875 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 214 | clinicaltrials.gov. RuSsian RegisTry of Acute CoronaRy SyndromE TreAtMent and Approach in Dual Antiplatelet Therapy. NCT02288260 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288260 . | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 215 | clinicaltrials.gov. Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI). NCT02164864 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164864 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 216 | clinicaltrials.gov. Ticagrelor Versus Prasugrel in Diabetic Patients: a Pharmacodynamic Study. NCT01642940 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642940 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 217 | clinicaltrials.gov. Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y12 Receptor Blockers. NCT02618837 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618837 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 218 | clinicaltrials.gov. Population Pharmacokinetics of Teicoplanin, Levofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Remifentanyl, Sufentanyl, Clopidogrel, Ticagrelor During Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO). NCT02581280 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581280 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 219 | clinicaltrials.gov. Evaluation of Ticagrelor Anti Platelet and Pleiotropic Effects in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for an Acute Coronary Syndrome. NCT01626534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626534 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 220 | clinicaltrials.gov. Trial of Caffeine to Alleviate Dyspnea Related to Ticagrelor. NCT02311088 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311088 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 221 | clinicaltrials.gov. Individualizing Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention - The IDEAL-PCI Registry. NCT01515345 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515345 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| 222 | clinicaltrials.gov. Randomized, Open Label Trial of 6 Months Versus 12 Months DAPT After Drug-Eluting Stent in STEMI. NCT01459627 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459627 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 223 | clinicaltrials.gov. Genotype Guided Versus Conventional Approach in Selection of Oral P2Y12 Receptor Blocker in Chinese Patients Suffering From Acute Coronary Syndrome. NCT01994941 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994941 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 224 | clinicaltrials.gov. In Vitro Interaction Between Ticagrelor and Its Active Metabolite and Their Effects on Salicylic Acid. NCT01777516 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777516 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 225 | clinicaltrials.gov. A Post Marketing Surveillance to Evaluate the Safety and Efficacy of Brilinta. NCT01611272 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611272 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 226 | clinicaltrials.gov. Inflammation and Thrombosis in Patients With Severe Aortic Stenosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR). NCT02486367 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486367 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 227 | clinicaltrials.gov. Study of LC23-1306 in Healthy Male Subjects. NCT01526577 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526577 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 228 | clinicaltrials.gov. Cost-effectiveness of Genotype Guided Treatment With Antiplatelet Drugs in STEMI Patients: Optimization of Treatment. NCT01761786 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761786 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 229 | clinicaltrials.gov. Bleeding in Patients Undergoing CABG During Dual Antiplatelet Therapy. NCT02030548 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030548 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 230 | clinicaltrials.gov. On-treatment PLAtelet Reactivity-guided Therapy Modification FOR ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT01739556 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01739556 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 231 | clinicaltrials.gov. Complete vs Culprit-only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary PCI for STEMI. NCT01740479 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740479 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 232 | clinicaltrials.gov. PROMUS Element Plus US Post-Approval Study. NCT01589978 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589978 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 233 | clinicaltrials.gov. Platelet Reactivity (High On-Treatment Platelet Reactivity) as Guidance for APT (Antiplatelet Therapy) Adjustment After PCI (Percutaneous Coronary Intervention). NCT02101411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101411 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 234 | clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Use of Mobile-phone Based Patient Support in Patients Diagnosed With Myocardial Infarction. NCT01874262 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874262 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 235 | clinicaltrials.gov. The Relationship of Platelet Micro-RNA Expression and Platelet Reactivity in Patients Under Clopidogrel or Ticagrelor Treatment. NCT02101437 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101437 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 236 | clinicaltrials.gov. Short-term Dual Anti Platelet Therapy in Patients With ACS Treated With the COMBO Dual-therapy Stent. NCT02118870 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118870 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 237 | clinicaltrials.gov. P2Y12 Inhibitors Utilization in Bifurcation and Chronic Total Occlusion PCI. | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | NCT01967615 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967615 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 238 | clinicaltrials.gov. Affordability and Real-world Antiplatelet Treatment Effectiveness After Myocardial Infarction Study. NCT02406677 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406677 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 239 | clinicaltrials.gov. Customized Choice of Oral P2Y12 Receptor Blocker. NCT01477775 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477775 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 240 | clinicaltrials.gov. Potential Impact of Cigarette Smoking on Platelet Reactivity in Patients on Dual Antiplatelet Therapy With P2Y12 Inhibitors. NCT02026713 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026713 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 241 | clinicaltrials.gov. Paradigm Shift in the Treatment of Patients With ACS. NCT02041650 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041650 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 242 | clinicaltrials.gov. Xience Versus Synergy in Left Main PCI. NCT02303717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303717 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 243 | clinicaltrials.gov. Impairment of Gastric Emptying During Acute Phase of Myocardial Infarction. Impact on Oral Antiplatelet Treatment Efficacy. The GASTRIM Study.. NCT02251249 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251249 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 244 | clinicaltrials.gov. The Laboratory AntiPlatelet Efficacy and Clinical Outcome Registry. NCT02264912 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264912 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 245 | clinicaltrials.gov. Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Practice (Sweden). NCT02468102 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468102 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 246 | clinicaltrials.gov. What is the Optimal antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation Undergoing revascularization 2.. NCT02635230 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635230 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 247 | clinicaltrials.gov. Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. NCT02247128 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247128 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 248 | clinicaltrials.gov. Platelet Function in Patients With an Acute Coronary Syndrome. NCT01992484 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992484 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 249 | clinicaltrials.gov. Drug Drug Interactions of Aspirin and P2Y12-inhibitors. NCT01369186 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369186 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 250 | clinicaltrials.gov. Twelve vs 24 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Revascularization for In-stent Restenosis. NCT02402491 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402491 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 251 | clinicaltrials.gov. Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome(ACS). Safety and Efficacy of Crossing Antiplatelet. NCT02500290 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500290 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 252 | clinicaltrials.gov. Bivalirudin vs Heparin in NSTEMI and STEMI in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in SWEDEHEART. NCT02311231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311231 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 253 | clinicaltrials.gov. Effect of Nicorandil for the Patients of Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02435797 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435797 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 254 | clinicaltrials.gov. Bedside Genetic or Pharmacodynamic Testing to Prevent Periprocedural Myonecrosis During PCI (ONSIDE TEST). NCT01930773 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930773 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 255 | clinicaltrials.gov. Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates (ZEUS) Study. NCT01385319 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385319 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 256 | clinicaltrials.gov. Aspirin Impact on Platelet Reactivity in Acute Coronary Syndrome Patients on Novel P2Y12 Inhibitors Therapy. NCT02049762 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049762 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 257 | clinicaltrials.gov. Pharmacological Effects of Crushing Prasugrel in STEMI Patients. NCT02212028 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212028 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 258 | clinicaltrials.gov. The GRreek AntiPlatElet (GRAPE) Registry: A Multicenter Observational Prospective Investigation of Antiplatelet Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Subjected to Percutaneous Coronary Intervention. NCT01774955 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774955 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 259 | clinicaltrials.gov. "Pharmacodynamic Comparison of Omeprazole Versus Pantoprazole on Platelet Reactivity in Patients With Acute Coronary Syndromes on Dual Antiplatelet Therapy With New P2Y12 Inhibitors" - Trial dOPPLER-. NCT02028234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028234 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 260 | clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on Platelet Reactivity in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy With New P2Y12 Inhibitors (Trial gRANADa). NCT02030054 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030054 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 261 | clinicaltrials.gov. HsTnT in Stable Coronary Artery Disease. NCT01954303 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954303 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 262 | clinicaltrials.gov. Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. NCT02334254 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334254 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 263 | clinicaltrials.gov. Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Practice (Netherlands). NCT01947985 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947985 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 264 | clinicaltrials.gov. Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Practice (Germany). NCT01947959 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947959 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 265 | clinicaltrials.gov. Remote Ischemic Perconditioning in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02164695 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164695 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 266 | clinicaltrials.gov. Phase I, Dose Study to Look at the Safety and Pharmacokinetics of AZD8835 in Patients With Advanced Solid Tumours. NCT02260661 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260661 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 267 | ICTRP WHO. The Effect of Ticagrelor on 15-Epi-Lipoxin A4 and Inflammation. NCT02626169 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626169 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 268 | ICTRP WHO. Impact of Morphine Treatment on Platelet Inhibition in ST-Elevation Myocardial Infarction. NCT02627950 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02627950 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 269 | ICTRP WHO. Optimizing Timing of CABG in Patients Presenting With ACS and Treated With Ticagrelor. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | NCT02627521 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02627521 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | erfüllt |
| 270 | ICTRP WHO. Comparing Ticagrelor Versus Clopidogrel on Microcirculation. NCT02618733 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02618733 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 271 | ICTRP WHO. Rapid P2Y12 Receptor Inhibition Attenuates Inflammatory Cell Infiltration in Thrombus Aspirated From the STEMI Patients. NCT02639143 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02639143 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 272 | ICTRP WHO. The effect of ticagrelor on platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention and carrying CYP2C19 loss-of-function polymorphisms.. ChiCTR-OOB-15007476 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR-OOB-15007476 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 273 | ICTRP WHO. Comparison of Administration Strategies of Ticagrelor in Patients With Unstable Angina Pectoris, a Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Study. NCT02612116 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02612116 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 274 | ICTRP WHO. Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients. NCT02602444 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02602444 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 275 | ICTRP WHO. The Effect of Ticagrelor or Clopidogrel on Endothelial Function During Acute and Chronic Treatment. NCT02580149 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02580149 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 276 | ICTRP WHO. COmparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With CKD and NSTE-ACS. NCT02578537 [Internet]. Adresse: | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02578537 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 277 | ICTRP WHO. Assessment of Loading With the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting. NCT02617290 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02617290 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 278 | ICTRP WHO. Vorapaxar in Patients With Prior Myocardial Infarction Treated With Prasugrel and Ticagrelor. NCT02545933 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02545933 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 279 | ICTRP WHO. Impact of Chronic Kidney Disease on the Effects of Ticagrelor in Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease. NCT02539160 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02539160 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 280 | ICTRP WHO. Platelet Inhibition After Pre-hospital Ticagrelor Using Fentanyl Compared to Morphine in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. NCT02531165 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02531165 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 281 | ICTRP WHO. Ticagrelor Therapy for RefrACTORY Migraine Study. NCT02518464 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02518464 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 282 | ICTRP WHO. Use of Ticagrelor in Korean ACS Patients: The BRILIANT KOREA Registry. NCT02521038 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02521038 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 283 | ICTRP WHO. Comparison of ticAgrelor vs. Clopidogrel in endoTHEliAl Function of COPD patieNts. NCT02519608 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02519608 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 284 | ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Low-dose Ticagrelor in Chinese Patients With Stable Coronary Artery Disease. NCT02514642 [Internet]. Adresse: | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02514642 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 285 | ICTRP WHO. Platelet Reactivity in Acute Non-disabling Cerebrovascular Events. NCT02506140 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02506140 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 286 | ICTRP WHO. Ticagrelor vs. Prasugrel Effects on Infarct Size. NCT02507323 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02507323 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 287 | ICTRP WHO. Ticagrelor Monotherapy After 3 Months in the Patients Treated With New Generation Sirolimus Stent for Acute Coronary Syndrome (TICO Study). NCT02494895 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02494895 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 288 | ICTRP WHO. Comparison of Ticagrelor vs. Prasugrel on Inflammation, Arterial Stiffness, Endothelial Function, and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTE-ACS) Requiring Coronary Stenting. NCT02487732 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02487732 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 289 | ICTRP WHO. The Risk of Major Bleeding With Novel Anti-platelets: A Comparison of Ticagrelor With Clopidogrel in a Real World Population of 5000 Patients Treated for Acute Coronary Syndrome. NCT02484924 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02484924 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 290 | ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor in Reducing the Number of Days With Pain in Patients With Sickle Cell Disease. NCT02482298 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02482298 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 291 | ICTRP WHO. Evaluation of Antiplatelet Effects and Safety of Intraoperative Administration of Ticagrelor Versus Clopidogrel. NCT02513004 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02513004 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| 292 | ICTRP WHO. The research on the pharmacodynamic and pharmacokinetic of low-dose ticagrelor in healthy Chinese population. ChiCTR-IPR-15006505 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006505 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 293 | ICTRP WHO. Ticagrelor in Rotational Atherectomy to Reduce TROPonin Enhancement: the TIRATROP Study. NCT02505399 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02505399 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 294 | ICTRP WHO. Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Coronary Artery disease and Type 2 Diabetes Mellitus (TICS-DM). NCT02457130 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02457130 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 295 | ICTRP WHO. Inflammation and Thrombosis in Patients With Severe Aortic Stenosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR). NCT02486367 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02486367 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 296 | ICTRP WHO. This is a prospective randomized study, which investigates the coronary microvascular function as assessed by coronary angiography after administration of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with myocardial infarction and ST segment elevation after thrombolysis.. EUCTR2014-004082-25-GR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004082-25-GR . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 297 | ICTRP WHO. Treatment with medications that prevent the formation of blood clots, in the primary prevention of heart disease in patients with a stable lung condition called Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).. EUCTR2014-005475-86-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005475-86-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 298 | ICTRP WHO. A Multicenter Trial to Assess the Microvascular Integrity and Left Ventricular Function Recovery After Clopidogrel or TicagrelOr Administration, in Patients With STEMI Treated With | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Thrombolysis - The 'MIRTOS' Study. NCT02429271 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02429271 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 299 | ICTRP WHO. Platelet reactivity after TAVI: A Multicenter pilot study. EUCTR2014-003599-21-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-003599-21-ES . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 300 | ICTRP WHO. Reducing Micro Vascular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction by Ticagrelor. NCT02422888 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02422888 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 301 | ICTRP WHO. Study to Assess the Bioequivalence Between Ticagrelor Orodispersible Tablets and Ticagrelor Immediate-release Tablets in Japanese Subjects. NCT02436577 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02436577 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 302 | ICTRP WHO. Could Aspirin and Ticagrelor be used to help stop the spread of cancer?. EUCTR2014-004049-29-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-004049-29-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 303 | ICTRP WHO. Investigation on the effects of PEAR1 pathway genetic polymorphisms on antiplatelet activity of ticagrelor. ChiCTR-OPN-15006160 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR-OPN-15006160 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 304 | ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Low-Dose Ticagrelor in Chinese Patients With NSTEMI-ACS. NCT02415803 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02415803 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 305 | ICTRP WHO. Sub Lingual Versus Traditional Oral Administration of Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome/Non ST-elevation Myocardial Infarction - A Platelet Reactivity Study. NCT02402400 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02402400 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 306 | ICTRP WHO. Brilinta Taiwan Post Approval Safety Study. NCT02406248 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02406248 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 307 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Peripheral Arterial Disease. NCT02407314 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02407314 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 308 | ICTRP WHO. Genotype and Platelet Reactivity in Patients on Hemodialysis. NCT02394145 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02394145 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 309 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Anti-inflammatory Effects. NCT02406911 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02406911 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 310 | ICTRP WHO. Role of Immune Responses After Acute Myocardial Infarction. NCT02428374 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02428374 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 311 | ICTRP WHO. Study to Assess the Bioavailability of Ticagrelor OD Tablet vs. IR Tablet. NCT02400333 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02400333 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 312 | ICTRP WHO. Peripheral vessel function assessment of patients on ticagrelor versus clopidogrel who have undergone coronary angioplasty - a randomized, crossover study. EUCTR2015-000334-30-IE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-000334-30-IE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 313 | ICTRP WHO. Effect of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. NCT02379676 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02379676 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 314 | ICTRP WHO. Is there a rebound increase in platelet aggregation following withdrawal of aspirin or ticagrelor in patients who have recently undergone PCI?. ISRCTN69497594 [Internet]. Adresse: | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69497594 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 315 | ICTRP WHO. Effect of Methylnaltrexone on the PK/PD Profiles of Ticagrelor in Patients Treated With Morphine. NCT02403830 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCCT02403830 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 316 | ICTRP WHO. Reversal of the Anti-platelet Effects of Ticagrelor. NCT02383771 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCCT02383771 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 317 | ICTRP WHO. P3AMI Antiplatelet Trial. NCT02376283 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCCT02376283 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 318 | ICTRP WHO. Does ticagrelor modulate the inflammatory respons to human endotoxemia?. EUCTR2014-005537-30-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005537-30-NL . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 319 | ICTRP WHO. Antiplatelet therapy in the treatment of heart attacks. EUCTR2014-004238-25-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004238-25-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 320 | ICTRP WHO. Discovering new clinical properties of ticagrelor. EUCTR2014-004189-64-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004189-64-NL . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 321 | ICTRP WHO. Study of anti-clotting medications in patients undergoing stent treatment for coronary artery disease. EUCTR2014-004783-38-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004783-38-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 322 | ICTRP WHO. The study on Efficacy and safety of antiplatelet therapy in elderly patients with stable angina. ChiCTR-IOR-15005766 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15005766 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 323 | ICTRP WHO. A Single-center, | A3, Vergleichstherapie nicht |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Prospective, Randomized Study of Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Dual Anti-platelet Therapy After Coronary Artery Bypass Grafting. NCT02330640 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330640 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | erfüllt |
| 324 | ICTRP WHO. Comparative Efficacy of Ticagrelor Versus Aspirin on Blood Viscosity in Peripheral Artery Disease Patients With Type 2 Diabetes. NCT02325466 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325466 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A4, Endpunkte nicht erfüllt |
| 325 | ICTRP WHO. Determine the Safety/Efficacy of Ticagrelor for Maintaining Patency of Arterio-Venous Fistulae Created for Hemodialysis. NCT02335099 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335099 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 326 | ICTRP WHO. Effects and Plasma Concentration of Ticagrelor, After Crushed and Non-crushed Intake, After Acute Coronary Syndrome. NCT02341729 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341729 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 327 | ICTRP WHO. Comparison of complete vs single vessel revascularization in patients with coronary artery disease.. EUCTR2013-002210-12-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002210-12-ES . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 328 | ICTRP WHO. Comparison of Low-Dose, Standard-Dose Ticagrelor and Clopidogrel for Inhibition of Platelet Reactivity in Patients With Acute Coronary Syndromes. NCT02319941 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319941 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 329 | ICTRP WHO. Impact of Renal Function on Ticagrelor-Induced Antiplatelet Effects in Coronary Artery Disease Patients. NCT02323971 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323971 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 330 | ICTRP WHO. STEEL Percutaneous Coronary Intervention. NCT02327624 [Internet]. Adresse: | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02327624 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 331 | ICTRP WHO. A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome. NCT02293395 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02293395 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 332 | ICTRP WHO. Pharmacokinetics of Antiplatelet Drugs in Diabetic pAtients. NCT02302508 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02302508 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 333 | ICTRP WHO. Prehospital Clopidogrel versus Ticagrelor in Patients going Primary Percutaneous Coronary Intervention with Large Anterior Myocardial Infarction on platelet aggregation and myocardial perfusion. ChiCTR-IPR-14005454 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005454 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 334 | ICTRP WHO. Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease. NCT02287909 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02287909 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 335 | ICTRP WHO. Study of Ticagrelor Versus Aspirin Treatment in Patients With Myocardial Injury Post Major Non-cardiac Surgery. NCT02291419 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02291419 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 336 | ICTRP WHO. Ticagrelor Pharmacokinetics in NSTEMI. NCT02292277 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02292277 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 337 | ICTRP WHO. Effect of Ticagrelor on Adenosine-Induced Coronary Flow Reserve in Patients With Microvascular Angina. NCT02284048 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02284048 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 338 | ICTRP WHO. Different agonists induced platelet | A1, Patientenpopulation nicht |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | aggregation before and after taking ticagrelor or clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a prospective observational study. ChiCTR-OPN-14005422 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-14005422 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | erfüllt |
| 339 | ICTRP WHO. Evaluation of the effects and plasma concentration of the potent platelet inhibitor ticagrelor, after crushed and non-crushed intake, after semi-urgent coronary bypass and in patients after cardiac arrest.. EUCTR2013-004191-35-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004191-35-BE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 340 | ICTRP WHO. Ticagrelor in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Treated With Pharmacological Thrombolysis. NCT02298088 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298088 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 341 | ICTRP WHO. Comparison of ticagrelor and clopidogrel in patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease. EUCTR2014-001661-27-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001661-27-ES . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 342 | ICTRP WHO. NIRS Ticagrelor Evaluation. NCT02282332 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282332 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 343 | ICTRP WHO. Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention. NCT02270242 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02270242 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 344 | ICTRP WHO. The effect of thrombosis aspiration combined ticagrelor on myocardial perfusion and prognosis of primary PCI for STEMI. ChiCTR-IPR-14005315 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005315 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 345 | ICTRP WHO. Ticagrelor or Prasugrel Versus Clopidogrel in Elderly Patients With an Acute Coronary Syndrome and a High Bleeding Risk: Optimization of Antiplatelet Treatment in High-risk Elderly. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | NCT02317198 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02317198 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 346 | ICTRP WHO. Real Life Long-term Adherence to Ticagrelor After PCI for Acute Coronary Syndromes. NCT02265068 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02265068 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 347 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Endothelial Function. NCT02261922 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02261922 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 348 | ICTRP WHO. Platelet Resistance With Ticagrelor or Standard-Dose Clopidogrel Among CKD and ACS Patients. NCT02459288 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02459288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 349 | ICTRP WHO. The Effect Of Ticagrelor On Saphenous Vein Graft Patency In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. NCT02352402 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02352402 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 350 | ICTRP WHO. Dose Adaptation to Offset the Interaction Between Ticagrelor and Ritonavir by Population-based PK Modeling. NCT02435563 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02435563 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 351 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Clopidogrel on Reperfusion in Patients With AMI. NCT02233790 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02233790 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 352 | ICTRP WHO. Establishing the Microcirculatory Effects of Ticagrelor on Tissue Perfusion in Critical Limb Ischemia. NCT02230527 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02230527 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 353 | ICTRP WHO. Platelet Reactivity After TAVI: A Multicenter Pilot Study. NCT02224066 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | T02224066. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 354 | ICTRP WHO. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Left Ventricular Remodeling After ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02224534 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02224534 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 355 | ICTRP WHO. Walking Effect of Long Term Ticagrelor in Subjects With PAD Who Have Undergone EVR. NCT02227368 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02227368 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 356 | ICTRP WHO. Antiplatelet Therapy After Cardiac Arrest. NCT02224274 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02224274 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 357 | ICTRP WHO. Influence of Morphine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction. NCT02217878 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02217878 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 358 | ICTRP WHO. Safety of "Ticagrelor+ Warfarin" in Comparison With "Clopidogrel+Aspirin+Warfarin". NCT02206815 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02206815 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 359 | ICTRP WHO. Effect of three different ticagrelor loading dose formulations (crushed, chewed or intact tablets) on the degree and rapidity of platelets ability to clump together and form clots in patients with stable angina referred for coronary angiography. EUCTR2014-002227-96-SE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-002227-96-SE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 360 | ICTRP WHO. Compare the Efficacy of Different Antiplatelet Therapy Strategy After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. NCT02201771 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02201771 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 361 | ICTRP WHO. Efficacy of Ticagrelor vs Clopidogrel in High-risk NSTEMI-ACS Patients Undergoing Early PCI. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | NCT02201667 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02201667 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 362 | ICTRP WHO. Arachidonic Acid-induced Platelet Aggregation Rate in Patients With Stable CAD Treated With Ticagrelor Monotherapy. NCT02219412 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02219412 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 363 | ICTRP WHO. Safety of "Ticagrelor+ Warf" in compairation with "Clopi+Aspirin+Warf". ChiCTR-TRC-14004992 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR-TRC-14004992 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 364 | ICTRP WHO. The effect of ticagrelor monotherapy on platelet reactivity. ISRCTN84335288 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISR CTRN84335288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 365 | ICTRP WHO. A pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) dose-ranging Phase II study of ticagrelor followed by a 4 weeks extension phase in paediatric patients with sickle cell disease. EUCTR2014-001006-18-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-001006-18-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 366 | ICTRP WHO. Clinical study to investigate whether in patients with peripheral artery disease, after implantation of a stent and showing high platelet reactivity during treatment with clopidogrel, treatment with ticagrelor is able to prevent effectively vascular occlusion. EUCTR2014-001989-97-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-001989-97-AT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 367 | ICTRP WHO. ONSET and OFFSET of Ticagrelor in ESRD. NCT02163954 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02163954 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 368 | ICTRP WHO. Sampling P2Y12 Receptor Inhibition With Prasugrel and Ticagrelor in Patients Submitted to Thrombolysis. NCT02215993 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | T02215993. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 369 | ICTRP WHO. The use of antiplatelet drug (Ticagrelor) and bioresorbable coronary stent in recovery of vascular function after successful coronary recanalization.. EUCTR2013-002675-17-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002675-17-ES . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 370 | ICTRP WHO. Optical Coherence Tomography to Evaluate Ticagrelor and Clopidogrel. NCT02140801 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02140801 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 371 | ICTRP WHO. Adenosine-induced Myocardial Blood Flow in Peripheral Artery Disease Patients. NCT02121288 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 372 | ICTRP WHO. Comparison of Ticagrelor And Clopidogrel on Inflammatory Biomarkers And Vascular Endothelial Function. NCT02123004 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02123004 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 373 | ICTRP WHO. The Effect of Clopidogrel and Ticagrelor With and Without Acetylsalicylic Acid (ASA) on Hemostatic System Activation at the Site of Plug Formation in Vivo in Man. NCT02120092 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120092 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 374 | ICTRP WHO. DIAMOND - Dual Antiplatelet Therapy to Reduce Myocardial Injury. NCT02110303 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110303 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A4, Endpunkte nicht erfüllt |
| 375 | ICTRP WHO. Effect of Ticagrelor on Fractional Flow Reserve. NCT02108808 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108808 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 376 | ICTRP WHO. Platelet Reactivity (High On-Treatment Platelet Reactivity) as Guidance for APT (Antiplatelet Therapy) Adjustment After PCI (Percutaneous Coronary Intervention). NCT02101411 [Internet]. | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02101411 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 377 | ICTRP WHO. Switch to Ticagrelor in Critical Limb Ischemia Anti-platelet Study. NCT02091921 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02091921 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 378 | ICTRP WHO. The short-term clinical investigation of ticagrelor in reducing cardiovascular MACEs for elective PCI patients with stable coronary heart disease.. ChiCTR-TRC-14004377 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004377 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 379 | ICTRP WHO. Clopidogrel And Ticagrelor in Healthy Subjects. NCT02086903 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02086903 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 380 | ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Asian/KOREAn Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management. NCT02094963 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02094963 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 381 | ICTRP WHO. In Vitro Pharmacodynamic Effects of Cangrelor in Ticagrelor Treated Patients. NCT02081443 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02081443 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 382 | ICTRP WHO. Triple vs. Dual Therapy. NCT02080858 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02080858 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 383 | ICTRP WHO. Gene polymorphism in Patients with Clopidogrel Resistance. ChiCTR-RCS-14004303 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-RCS-14004303 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 384 | ICTRP WHO. Compare Ticagrelor vs Clopidogrel on the Reduction of Arterial Stiffness and Wave Reflectionsin Patients With Coronary Artery Disease . The NOVELTY Study. NCT02071212 [Internet]. Adresse: | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02071212 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 385 | ICTRP WHO. Comparison of the effect of an anti-platelet intervention with Ticagrelor versus placebo on participants with asymptomatic elevations in troponin T. ACTRN12614000189628 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12614000189628 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 386 | ICTRP WHO. Study of Effects of Ticagrelor on Microparticles and Micro-RNA in NSTEMI-ACS. NCT02071966 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02071966 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 387 | ICTRP WHO. The Efficacy of Ticagrelor on Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Expansion. NCT02070653 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02070653 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 388 | ICTRP WHO. Prasugrel and Ticagrelor in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02075125 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02075125 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 389 | ICTRP WHO. A Pharmacodynamic Study Comparing Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients Undergoing PCI With CYP2C19 Loss-of-function. NCT02065479 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02065479 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 390 | ICTRP WHO. Ticagrelor China Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. NCT02064985 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02064985 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 391 | ICTRP WHO. The effect of administration of blood thinners through a naso-gastric tube. EUCR2013-005529-22-DK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-005529-22-DK . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 392 | ICTRP WHO. Drugs side-effects on prognostic markers. EUCR2013-005042-11-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | CTR2013-005042-11-ES. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 393 | ICTRP WHO. Ticagrelor Antiplatelet Therapy to Reduce Graft Events and Thrombosis. NCT02053909 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053909 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 394 | ICTRP WHO. Comparing Ticagrelor and Clopidogrel Pharmacodynamics After Thrombolysis. NCT02048085 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048085 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 395 | ICTRP WHO. OraL Crushed and dIspersed Ticagrelor 180mg Compared to Whole Tablets of eQUal Dose in STEMI Patients unDergoing Primary PCI: a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study (the LIQUID Study). NCT02046486 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046486 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 396 | ICTRP WHO. A Pharmacodynamic Study of a Personalized Strategy for P2Y12 Inhibition Versus Ticagrelor in Reducing Ischemic and Bleeding Risk. NCT02044146 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044146 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 397 | ICTRP WHO. Paradigm Shift in the Treatment of Patients With ACS. NCT02041650 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041650 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 398 | ICTRP WHO. COMPARISON OF SWITCHING PRASUGREL OR TICAGRELOR IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. EUCTR2013-000472-16-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000472-16-ES . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 399 | ICTRP WHO. Ticagrelor vs Clopidogrel in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing PCI With Bivalirudin.. NCT02052635 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052635 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 400 | ICTRP WHO. Randomized Evaluation of short-term DUal anti platelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual- | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | therapy stEnt. EUCTR2013-005571-40-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005571-40-NL . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 401 | ICTRP WHO. Impact of Ticagrelor on the Endothelial Healing Following Drug-eluting Stent Implantation in the Patients With Acute Coronary Syndrome. NCT02037412 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02037412 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 402 | ICTRP WHO. Comparison of Clopidogrel and Ticagrelor on Microvascular Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. NCT02026219 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02026219 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 403 | ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Study of Ticagrelor in Hemodialysis Patients and Healthy Subjects. NCT02022748 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022748 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 404 | ICTRP WHO. Assessment of Coronary Flow Reserve by Doppler Flow Wire in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Differences Between the Loading Dose of Ticagrelor and Clopidogrel. NCT02032290 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032290 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 405 | ICTRP WHO. Assessment of Coronary Flow Reserve by Doppler Flow Wire in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Differences Between the Loading Dose of Prasugrel and Ticagrelor .. NCT02032303 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032303 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 406 | ICTRP WHO. Compare Efficacy and Safety of Clopidogrel vs Ticagrelor in Stabilized Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention; TicAgrelor Versus CLOpidogrel in Stabilized Patients With Acute Myocardial Infarction: TALOS-AMI. NCT02018055 [Internet]. | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02018055 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 407 | ICTRP WHO. Pharmacodynamic Evaluation of Switching From Prasugrel to Ticagrelor. NCT02016170 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02016170 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 408 | ICTRP WHO. Do new blood-thinning treatments commenced after cardiac surgery keep By-Pass Grafts open longer ?. ACTRN12613001362785 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12613001362785 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 409 | ICTRP WHO. The research of the ticagrelor and the clopidogrel in improving the slow flow / no- reflow in the interventional surgery of acute coronary syndrome(ACS) patients and the impact of cardiovascular and cerebrovascular events in post-operative. ChiCTR-TRC-13003923 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR-TRC-13003923 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 410 | ICTRP WHO. A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EUCTR2013-003519-23-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-003519-23-HU . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 411 | ICTRP WHO. Subclinical Thrombus with Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients after Drug-eluting Stent Implantation: A Multi-center, Randomised Study Using Optical Coherence Tomography. ChiCTR-TRC-13003856 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR-TRC-13003856 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 412 | ICTRP WHO. Genotype Guided Versus Conventional Approach in Selection of Oral P2Y12 Receptor Blocker in Chinese Patients Suffering From Acute Coronary Syndrome. NCT01994941 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01994941 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 413 | ICTRP WHO. Mojito Study (Mashed Or Just Integral Pill of TicagrelOr ?). NCT01992523 [Internet]. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01992523 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 414 | ICTRP WHO. A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01991795 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01991795 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 415 | ICTRP WHO. Ticagrelor in Severe Community Acquired Pneumonia. NCT01998399 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01998399 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 416 | ICTRP WHO. A Clinical Trial for the comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease.. EUCTR2013-004376-35-GR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-004376-35-GR . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 417 | ICTRP WHO. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients With Stable Angina, NSTEMI and STEMI Undergoing PCI. NCT02012140 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02012140 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 418 | ICTRP WHO. Ticagrelor and platelet reactivity in acute coronary syndromes. ACTRN12613001208796 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001208796 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 419 | ICTRP WHO. Does Ticagrelor inhibit growth of small abdominal aortic aneurysms? A randomised controlled trial (TicAAA). EUCTR2013-002736-24-SE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-002736-24-SE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 420 | ICTRP WHO. Study to prevent major vascular events with Ticagrelor compared to Aspirin in patients with Acute Ischaemic Stroke or TIA. EUCTR2012-003895-38-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-003895-38-CZ . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| 421 | ICTRP WHO. Different LD of Ticagrelor for Antiplatelet Effect in Patients With Non-ST-segment Elevation ACS Undergoing PCI. NCT01962428 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01962428 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 422 | ICTRP WHO. Ticagrelor Loading Dose Versus Clopidogrel Loading and Reloading With Ticagrelor.. NCT01961856 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01961856 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 423 | ICTRP WHO. Differential Effect of Ticagrelor Versus Prasugrel Maintenance Dose on Endothelial Function of Peripheral Vessels in Patients With Coronary Artery Disease. NCT01957540 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01957540 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 424 | ICTRP WHO. Optimal Anti-platelet Treatment for Patients With Clopidogrel Low Response. NCT01955200 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01955200 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 425 | ICTRP WHO. Ticagrelor vs High Dose Clopidogrel in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Post Fibrinolysis. NCT01950416 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01950416 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 426 | ICTRP WHO. The effect of platelet transfusions on platelet function after P2Y12 receptor mediated platelet inhibition in whole blood in – vitro (Pilot Study).. DRKS00005196 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DR KS00005196 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 427 | ICTRP WHO. Ticagrelor for PCI Post Thrombolysis. NCT01930591 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01930591 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 428 | ICTRP WHO. Effect of Pretreatment With Ticagrelor on Residual Thrombus After PCI in Patients Presenting With ACS in Comparison With Delayed Treatment at the Time of PCI: an OCT Study. NCT01916902 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | T01916902. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 429 | ICTRP WHO. Pilot trial of Aspirin versus Ticagrelor in Congestive Heart Failure. ACTRN12613000826741 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000826741 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 430 | ICTRP WHO. Comparison of Clopidogrel Versus Ticagrelor Therapy for Atherosclerotic Plaque Inflammation. NCT01905566 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905566 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 431 | ICTRP WHO. TRIAL OF TICAGRELOR VERSUS PRASUGREL IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. EUCTR2013-002272-40-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002272-40-DE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 432 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Eptifibatide Bolus-Only Versus Ticagrelor and Eptifibatide Bolus Plus Abbreviated Infusion. NCT01919723 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01919723 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 433 | ICTRP WHO. High Ticagrelor Loading Dose in STEMI. NCT01898442 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898442 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 434 | ICTRP WHO. Study to Investigate if the Uptake of Ticagrelor Into the Body Differs Depending on Method of Administration.. NCT01887626 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887626 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 435 | ICTRP WHO. PKPD Study of Ticagrelor and Prasugrel in Healthy Korean Males. NCT01876797 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876797 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 436 | ICTRP WHO. Brilinta DaYu Study. NCT01870921 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870921 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 437 | ICTRP WHO. Overcoming High On-Treatment Platelet | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Reactivity (HPR) During Prasugrel Therapy With Ticagrelor. NCT01869309 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01869309 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 438 | ICTRP WHO. A Phase IV Study of the Onset and Maintenance of the Antiplatelet Effect of Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Chinese Patients With ACS. NCT01864005 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01864005 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 439 | ICTRP WHO. Ticagrelor of prasugrel versus clopidogrel bij oudere patiënten met een acuut coronair syndroom (pijn op de borst en hartinfarct) en een hoog bleedingsrisico: Optimaliseren van bloedplaatjes remming bij ouderen met verhoogd bleedingsrisico. NTR3991 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NT R3991 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 440 | ICTRP WHO. Pharmacodynamic Effects of Prasugrel Compared With Ticagrelor in Patients With Coronary Artery Disease. NCT01852175 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01852175 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 441 | ICTRP WHO. Pharmacodynamic Effect of Prasugrel vs. Ticagrelor in Diabetes. NCT01852214 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01852214 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 442 | ICTRP WHO. Targeting Platelet-Leukocyte Aggregates in Pneumonia With Ticagrelor. NCT01883869 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01883869 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 443 | ICTRP WHO. The Antiplatelet and Immune Response Trial. NCT01846559 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01846559 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 444 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Adenosine. NCT01996735 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01996735 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 445 | ICTRP WHO. The ACS Ethnicity Platelet Function Study. NCT01829659 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01829659 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 446 | ICTRP WHO. Comparison of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Residual Thrombus Burden During PCI: an OCT Study. NCT01826175 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01826175 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 447 | ICTRP WHO. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Type 2 Diabetic Patients. NCT01823510 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01823510 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 448 | ICTRP WHO. Comparative effectiveness of 1 month of ticagrelor plus aspirin followed by ticagrelor monotherapy versus a current-day intensive dual antiplatelet therapy in all-comers patients undergoing percutaneous coronary intervention with bivalirudin and BioMatrix family drug-eluting stent use.. EUCTR2012-003515-58-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-003515-58-IT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 449 | ICTRP WHO. Bedside Testing of CYP2C19 Gene for Treatment of Patients With PCI With Antiplatelet Therapy. NCT01823185 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01823185 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 450 | ICTRP WHO. Investigation into the possibilities of finding antidotes for the new oral anti blood clotting agents. EUCTR2013-000474-30-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-000474-30-AT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 451 | ICTRP WHO. Efficacy and Safety Study of Ticagrelor. NCT01812330 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01812330 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 452 | ICTRP WHO. Antithrombotic Triple Therapy in Humans. NCT01812200 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01812200 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 453 | ICTRP WHO. Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs Study 2. NCT01805570 [Internet]. Adresse: | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01805570 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 454 | ICTRP WHO. Effect of Ticagrelor on Endothelial Function. NCT01805596 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01805596 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 455 | ICTRP WHO. Ticagrelor vs Clopidogrel Effect on MFR in CAD Population. NCT01894789 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01894789 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 456 | ICTRP WHO. The effect of ticagrelor on the adenosine system. EUCTR2012-004560-21-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-004560-21-NL . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 457 | ICTRP WHO. GLOBAL LEADERS: A Clinical Study Comparing Two Forms of Anti-platelet Therapy After Stent Implantation. NCT01813435 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01813435 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 458 | ICTRP WHO. Platelet Aggregation During the Shift From Clopidogrel to Ticagrelor. NCT01795820 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01795820 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 459 | ICTRP WHO. Evaluation of platelet function following cessation of ticagrelor - a study in patients with acute coronary syndrome and PCI with coronary stent. EUCTR2012-005803-42-SE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-005803-42-SE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 460 | ICTRP WHO. Study of the Effect of Ticagrelor and Clopidogrel on the Immune Response of Healthy Volunteers. EUCTR2012-005514-18-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-005514-18-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 461 | ICTRP WHO. Cangrelor Ticagrelor Transition Study. NCT01766466 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01766466 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 462 | ICTRP WHO. Effects of TicaGRELoR on Circulating Microparticles and Micro-RNAs in patients with Non ST Elevation Acute Coronary Syndromes. EUCTR2012-003897-21-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003897-21-IT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 463 | ICTRP WHO. A Clinical Study of Safety and P2Y12 Receptor Inhibition Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Vietnamese Patient. NCT01757262 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757262 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 464 | ICTRP WHO. Study Comparing Ticagrelor With Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing CABG. NCT01755520 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755520 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 465 | ICTRP WHO. CLOpidogrel versus Ticagrelor for reduction of platelet reactivity during dual antiplatelet therapy in DIAbetic patients underwent coroNary angioplasty(CLOTILDIA). EUCTR2012-004770-25-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004770-25-IT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 466 | ICTRP WHO. Study to See if Platelet Transfusion Stop or Lessen the Effect of the Drug on Platelets. NCT01744288 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01744288 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 467 | ICTRP WHO. Tailored Antiplatelet Therapy Following PCI. NCT01742117 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742117 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 468 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Intracoronary Morphine in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. NCT01738100 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738100 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 469 | ICTRP WHO. On-treatment PLAtelet Reactivity-guided Therapy Modification FOR ST-segment Elevation Myocardial Infarction. NCT01739556 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739556 | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | T01739556. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 470 | ICTRP WHO. Investigation of Drug-drug Interaction of Dabigatran and Ticagrelor. NCT01734772 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01734772 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 471 | ICTRP WHO. A study to determine how much ticagrelor needs to be given to children and adolescents with a central venous catheter.. EUCTR2012-002896-32-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-002896-32-HU . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 472 | ICTRP WHO. Impact of Ticagrelor Re-load on Pharmacodynamic Profiles. NCT01731041 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01731041 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 473 | ICTRP WHO. Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in American Indian Patients. NCT01706510 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01706510 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 474 | ICTRP WHO. Testing the responsiveness of patients admitted to intensive care units to treatment with anti-platelet drugs (acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). EUCTR2012-002226-76-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-002226-76-AT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 475 | ICTRP WHO. A study comparing cardiovascular effects of ticagrelor and clopidogrel in patients with Peripheral Artery Disease. EUCTR2011-004616-36-SK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-004616-36-SK . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 476 | ICTRP WHO. Endothelium, Stenting, and Antiplatelet Therapy (EST) - Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor Study. NCT01700322 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01700322 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 477 | ICTRP WHO. Comparison of two antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome.. EUCTR2012-002404-41-IT [Internet]. Adresse: | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002404-41-IT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 478 | ICTRP WHO. Comparison of Antiplatelet Effect of Ticagrelor vs Tirofiban in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. NCT01660373 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01660373 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 479 | ICTRP WHO. Prospective randomized study on antiplatelet treatment in patients with acute myocardial infarction with ST elevation. EUCTR2012-003423-37-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003423-37-IT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 480 | ICTRP WHO. Non-interventional study to determine platelet reactivity in patients with STEMI / NSTEMI-ACS and percutaneous coronary revascularization on treatment with P2Y12 receptor antagonists. DRKS00004274 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004274 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 481 | ICTRP WHO. Effect of Modifying Anti-platelet Treatment to Ticagrelor in Patients With Diabetes and Low Response to Clopidogrel. NCT01643031 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01643031 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 482 | ICTRP WHO. Antithrombotic Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel. NCT01642238 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01642238 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 483 | ICTRP WHO. Ticagrelor Versus Prasugrel in Diabetic Patients: a Pharmacodynamic Study. NCT01642940 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01642940 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 484 | ICTRP WHO. Differential Effect of Ticagrelor Versus Prasugrel on the Adenosine-induced Coronary Vasodilatory Responses in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. NCT01642966 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | T01642966. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 485 | ICTRP WHO. Post-treatment PLATElet aggregation-guided therapy FOR ST-segment elevation Myocardial infarction. ISRCTN83081599 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83081599 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 486 | ICTRP WHO. Ad Hoc Percutaneous Coronary Intervention Study in Acute Coronary Syndrome Patients. NCT01603082 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603082 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 487 | ICTRP WHO. Investigation of Pharmacodynamic Effects of Dabigatran and Ticagrelor and Assessment of Ticagrelor Interaction Potential With Dabigatran. NCT01595854 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01595854 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 488 | ICTRP WHO. Antithrombotic triple therapy and its effects on coagulation markers in venous and shed blood. EUCTR2012-001814-41-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001814-41-AT . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 489 | ICTRP WHO. Pharmacodynamic Evaluation of Switching From Ticagrelor to Prasugrel in Subjects With Stable Coronary Artery Disease. NCT01587651 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587651 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 490 | ICTRP WHO. Study to Assess the Pharmacokinetics of AZD6140 After Single Dose in Healthy Japanese Male Volunteers. NCT01588626 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588626 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 491 | ICTRP WHO. Standard (180mg) Versus Double (360mg) Loading Dose of Ticagrelor in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (STEMI), Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI). NCT01575795 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575795 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 492 | ICTRP WHO. Endothelial Funktion after Stenting.. EUCTR2011-005305-73-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005305-73-DE | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | CTR2011-005305-73-DE. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 493 | ICTRP WHO. A trial investigating the effects of switching from one antiplatelet drug to another in subject with stable Coronary Artery Disease. EUCTR2011-004064-29-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004064-29-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 494 | ICTRP WHO. High Clopidogrel Dose Versus Prasugrel and Ticagrelor in High Reactive Stable Patients. NCT01543932 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543932 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 495 | ICTRP WHO. Evaluation of platelet function following cessation of ticagrelor - a study in patients with acute coronary syndrome and PCI with coronary stent. EUCTR2012-000665-20-SE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000665-20-SE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 496 | ICTRP WHO. Pharmacodynamic Effect of Therapy With Prasugrel or Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome patients With Diabetes Mellitus. NCT01531114 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531114 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 497 | ICTRP WHO. A Pharmacodynamic Study With Ticagrelor in Hispanic Patients. NCT01523366 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01523366 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 498 | ICTRP WHO. A Pharmacodynamic Study With Ticagrelor in African American Patients. NCT01523392 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01523392 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 499 | ICTRP WHO. Study of LC23-1306 in Healthy Male Subjects. NCT01526577 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526577 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 500 | ICTRP WHO. Individualizing Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention - The IDEAL-PCI Registry. NCT01515345 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01515345 . | A5, Studientypen nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | T01515345. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 501 | ICTRP WHO. Ticagrelor in Clopidogrel Resistant Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. NCT01511471 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01511471 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 502 | ICTRP WHO. Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs Study. NCT01510171 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01510171 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 503 | ICTRP WHO. Study to Assess Effect of Cyclosporine on the Blood Levels of Ticagrelor. NCT01504906 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01504906 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 504 | ICTRP WHO. Ticagrelor in Comparison to Prasugrel for Early Inhibition of Platelet Reactivity in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (STEMI), Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI). NCT01463163 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01463163 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 505 | ICTRP WHO. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: ADjusting Antiplatelet Treatment in PatienTs Based on Platelet Function Testing. NCT01456364 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01456364 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 506 | ICTRP WHO. Ticagrelor and Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Surgery. NCT01373411 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01373411 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 507 | ICTRP WHO. Ticagrelor vs. Prasugrel in patients with Clopidogrel low response - ISAR ADAPT-PF. EUCTR2011-001686-40-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-001686-40-DE . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 508 | ICTRP WHO. Ticagrelor Versus Prasugrel in Acute Coronary Syndromes After Percutaneous Coronary Intervention. NCT01360437 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | T01360437. Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 509 | ICTRP WHO. Evaluation of the Drug-drug Interaction Between Ticagrelor and Venlafaxine When Taken Together in Healthy Volunteers. NCT01350921 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01350921 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 510 | ICTRP WHO. A 30 Day Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pre-hospital vs. In-hospital Initiation of Ticagrelor Therapy in STEMI Patients Planned for Percutaneous Coronary Intervention (PCI). NCT01347580 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01347580 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 511 | ICTRP WHO. A 30 day study to evaluate efficacy and safety of pre-hospital vs. in-hospital initiation of ticagrelor therapy in STEMI patients planned for PCI. EUCTR2011-000214-19-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-000214-19-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 512 | ICTRP WHO. Study to Assess Safety and Efficacy of Ticagrelor (AZD6140) Versus Clopidogrel in Asian/Japanese Patients With Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS). NCT01294462 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01294462 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 513 | ICTRP WHO. Study to Assess the Effect of Ticagrelor on Coronary Blood Flow in Healthy Male Subjects.. NCT01226602 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01226602 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 514 | ICTRP WHO. An Asian Study to Assess the Properties and Profile of Ticagrelor in Patients With Stable Coronary Artery Disease. NCT01118325 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01118325 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 515 | ICTRP WHO. A Randomised, Double-Blind, Outpatient, Crossover Study of the Anti-platelet Effects of AZD6140 Compared with Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease Previously Identified as Clopidogrel Non-responders or | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Responders [RESPOND] - RESPOND. EUCTR2008-005305-19-DK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005305-19-DK . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 516 | ICTRP WHO. Uric Acid Study in Healthy Male Volunteers. NCT00738842 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00738842 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 517 | ICTRP WHO. Study to Investigate the Effects of AZD6140 in Patients With Renal Impairment and in Healthy Volunteers. NCT00733265 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00733265 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A5, Studientypen nicht erfüllt |
| 518 | ICTRP WHO. An Open-Label, Single and Multiple Dose Pharmacokinetic Study of 90 mg and 180 mg Doses of AZD6140 in Healthy Volunteers. NCT00721448 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721448 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 519 | ICTRP WHO. AZD6140 Oral Contraceptive Interaction Study. NCT00685906 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00685906 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 520 | ICTRP WHO. A Study of the Antiplatelet Effects Comparing Ticagrelor (Ticag. - AZD6140) With Clopidogrel (Clop.) Responder and Non-responders. NCT00642811 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642811 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 521 | ICTRP WHO. A Study of the Onset and Offset of Antiplatelet Effects Comparing Ticagrelor, Clopidogrel, and Placebo With Aspirin. NCT00528411 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528411 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 522 | ICTRP WHO. A Multi-centre Randomised, Double-blind, Double-dummy Parallel Group Study of the Onset and Offset of the Antiplatelet Effects of AZD6140 Compared with Clopidogrel and Placebo With Aspirin as Background Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease with Additional Detailed Assessment of Cardiopulmonary Function. EUCTR2006-006946-32-GB [Internet]. Adresse: | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006946-32-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 523 | ICTRP WHO. THE IMPACT OF THREE DIFFERENT GLYCOPROTEIN PLATELET RECEPTOR IIb/IIIa ANTAGONISTS ON GLYCOPROTEIN IIb/IIIa PLATELET RECEPTOR INHIBITION AND CLINICAL ENDPOINTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES. ACTRN12607000328471 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000328471 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 524 | ICTRP WHO. A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome. NCT00391872 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391872 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 525 | ICTRP WHO. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Phase 3, Efficacy and Safety Study of AZD6140 Compared with Clopidogrel for Prevention of Vascular Events in Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS)[PLATO – Can PLATelet inhibition be Optimised to Prevent Vascular Events ?] - PLATO. EUCTR2006-000658-27-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000658-27-GB . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 526 | ICTRP WHO. A Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Randomised Dose Confirmation and Feasibility Study of AZD6140 + Acetyl Salicylic Acid (ASA) Compared with Clopidogrel + ASA in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes - DISPERSE2 - TIMI33 - DISPERSE 2 TIMI 33. EUCTR2004-000352-16-FI [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000352-16-FI . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 527 | EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, parallel group, multicentre phase IIIb study to compare ticagrelor with clopidogrel treatment on the risk of cardiovascular death, myocardial infarction and ischemic str.... 2011-004616-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004616-36 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 528 | EU Clinical Trials Register. A randomised, double-blind, multinational study to prevent major vascular events with Ticagrelor compared to Aspirin(ASA) in patients with acute ischaemic stroke or Transient Ischemic Attack (TIA)..... 2012-003895-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003895-38 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 529 | EU Clinical Trials Register. The effect of ticagrelor on the adenosine system. 2012-004560-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004560-21 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 530 | EU Clinical Trials Register. A Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study of Ticagrelor Compared with Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation TiCABâ€™ Ticagrel.... 2012-003630-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003630-16 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 531 | EU Clinical Trials Register. Ticagrelor and absorb bioresorbable vascular scaffold implantation for recovery of vascular function after successful chronic total occlusion recanalization. 2013-002675-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002675-17 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 532 | EU Clinical Trials Register. Evaluation of platelet function following cessation of ticagrelor - a study in patients with acute coronary syndrome and PCI with coronary stent. 2012-005803-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005803-42 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 533 | EU Clinical Trials Register. Evaluation of platelet function following cessation of ticagrelor - a study in patients with acute coronary syndrome and PCI with coronary stent. 2012-000665-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000665-20 . | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 534 | EU Clinical Trials Register. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and tolerability study in patients aged 12 to <18 years of age with a central venous catheter to support pr.... 2012-002896-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002896-32 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 535 | EU Clinical Trials Register. Comparison of Ticagrelor and clopidogrel in patients with Coronary artery disease and type 2 Diabetes Mellitus (TICS-DM): a randomized pharmacodynamic study. 2014-001661-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001661-27 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 536 | EU Clinical Trials Register. A Multinational, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Ticagrelor twice daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Stroke in Pat.... 2013-003519-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003519-23 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 537 | EU Clinical Trials Register. Hunting for the off-target properties of ticagrelor on endothelial function and other circulating biomarkers in humans. 2014-004189-64 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004189-64 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 538 | EU Clinical Trials Register. A prospective, randomized, controlled, analyst-blinded, parallel group study to investigate the effect of antithrombotic triple therapy with ticagrelor and acetylsalicylic acid in combination with 2012-001814-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001814-41 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 539 | EU Clinical Trials Register. Does Ticagrelor inhibit growth of small abdominal aortic aneurysms? A | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | randomised controlled trial (TicAAA). 2013-002736-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002736-24 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 540 | EU Clinical Trials Register. PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF TICAGRELOR VERSUS PRASUGREL IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. 2013-002272-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002272-40 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 541 | EU Clinical Trials Register. Effects of TICA GRELoR on Circulating Microparticles and Micro-RNAs in patients with Non ST Elevation Acute Coronary Syndromes. 2012-003897-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003897-21 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 542 | EU Clinical Trials Register. INTRACORONARY STENTING AND ANTITHROMBOTIC REGIMEN: ADJUSTING ANTIPLATELET TREATMENT IN PATIENTS BASED ON PLATELET FUNCTION TESTING - ISAR ADAPT-PF. 2011-001686-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001686-40 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 543 | EU Clinical Trials Register. Evaluation of the effects and plasma concentration of the potent platelet inhibitor ticagrelor, after crushed and non-crushed intake, after semi-urgent coronary bypass and in patients after cardiac.... 2013-004191-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004191-35 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 544 | EU Clinical Trials Register. Clinical study to investigate the efficiency of vascular occlusion prevention by ticagrelor after stent implantation in patients with peripheral artery disease (PAD) and high platelet reactivity du.... 2014-001989-97 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001989-97 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 545 | EU Clinical Trials Register. High α - κ eon treatment α -platelet reactivity in the Intensive Care Unit. 2012-002226-76 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002226-76 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 546 | EU Clinical Trials Register. A 30 day international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase IV study to evaluate efficacy and safety of pre-hospital vs. in-hospital initiation of ticagrelor therapy 2011-000214-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000214-19 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 547 | EU Clinical Trials Register. Platelet inhibition in comatose patients receiving oral anti platelet therapy through a naso-gastric tube after undergoing acute percutaneous coronary intervention. 2013-005529-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005529-22 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 548 | EU Clinical Trials Register. Effects of clopidogrel vs prasugel vs ticagrelor on endothelial function, inflammatory and oxidative stress parameters and platelet function in patients undergoing coronary artery stenting. A rando.... 2011-005305-73 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005305-73 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 549 | EU Clinical Trials Register. GLOBAL LEADERS: Comparative effectiveness of 1 month of ticagrelor plus aspirin followed by ticagrelor monotherapy versus a current-day intensive dual antiplatelet therapy in all-comers patients un.... 2012-003515-58 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003515-58 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 550 | EU Clinical Trials Register. A Single Center, Phase II, Assessor-Blinded, RaNdomized, Active Controlled, Parallel-Group Trial to COmpare Ticagrelor Versus Clopidogrel on the REduction of Arterial STiffness and Wave Reflections.... 2013-004376-35 [Internet]. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004376-35 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 551 | EU Clinical Trials Register. A PHARMACODYNAMIC EVALUATION OF SWITCHING FROM TICAGRELOR TO PRASUGREL IN SUBJECTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE: 2ND SWITCHING ANTIPLATELET AGENTS (SWAP 2). 2011-004064-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004064-29 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 552 | EU Clinical Trials Register. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome and a high bleeding risk: optimization of antiplatelet treatment in high-risk elderly. 2013-001403-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001403-37 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 553 | EU Clinical Trials Register. A Randomised, Double-Blind, Outpatient, Crossover Study of the Anti-platelet Effects of AZD6140 Compared with Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease Previously Identified as CI.... 2008-005305-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005305-19 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 554 | EU Clinical Trials Register. Pharmacodynamic Effect of Therapy with Prasugrel or Ticagrelor in acute coronary syndrome patients with Diabetes Mellitus. RESET 2D Trial. 2013-001794-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001794-24 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 555 | EU Clinical Trials Register. Inhibition of platelet aggregation after administration of three different ticagrelor loading dose formulations in patients with stable angina referred for coronary angiography. 2014-002227-96 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002227-96 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 556 | EU Clinical Trials Register. EndoTic ? Endothelium and Ticagrelor: Pharmacological effects beyond antiplatelet effect. 2013-005042-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005042-11 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 557 | EU Clinical Trials Register. PRAsugrel versus TICagrelor for platelet inhibition in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (PRATIC). 2012-002404-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002404-41 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 558 | EU Clinical Trials Register. Multicenter, open-label, randomised, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) dose-ranging Phase II study of ticagrelor followed by a double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controll.... 2014-001006-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001006-18 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 559 | EU Clinical Trials Register. Study of the Effect of Ticagrelor and Clopidogrel on the Immune Response of Healthy Volunteers. 2012-005514-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005514-18 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 560 | EU Clinical Trials Register. A Multi-centre Randomised, Double-blind, Double-dummy Parallel Group Study of the Onset and Offset of the Antiplatelet Effects of AZD6140 Compared with Clopidogrel and Placebo With Aspirin as Backg.... 2006-006946-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006946-32 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 561 | EU Clinical Trials Register. Reducing Micro Vascular dysfunction In revascularized STEMI patients by off-target properties of ticagrelor. 2014-005363-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005363-33 . | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 562 | EU Clinical Trials Register. Does ticagrelor modulate the inflammatory response to human endotoxemia?. 2014-005537-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005537-30 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 563 | EU Clinical Trials Register. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Phase 3, Efficacy and Safety Study of AZD6140 Compared with Clopidogrel for Prevention of Vascular Events in Patients with Non-ST or ST Elevation Acute C.... 2006-000658-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000658-27 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 564 | EU Clinical Trials Register. Investigating Aspirin and Ticagrelor for the prevention of tumour cell-induced platelet aggregation. 2014-004049-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004049-29 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 565 | EU Clinical Trials Register. A randomized, comparative effectiveness study of complete versus culprit-only revascularization strategies to treat multi-vessel disease after primary percutaneous coronary intervention for ST-segm.... 2013-002210-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002210-12 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 566 | EU Clinical Trials Register. Platelet reactivity after TAVI: A multicenter randomized clinical trial. 2014-003599-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003599-21 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 567 | EU Clinical Trials Register. A Randomised Controlled Trial Investigating the Pharmacodynamic Effect of Ticagrelor Monotherapy on Platelet Reactivity in Patients with Coronary Artery Disease: The TEMPLATE Study. 2013-002734-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002734-20 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| 568 | EU Clinical Trials Register. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Platelet P2Y12 Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI) for Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. 2014-004238-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004238-25 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 569 | EU Clinical Trials Register. A multicenter, prospective, randomized, open label, blinded endpoint, active-comparator trial to assess the Microvascular integrity and left ventricular function Recovery after clopidogrel or Ticag.... 2014-004082-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004082-25 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 570 | EU Clinical Trials Register. COMPARISON OF SWITCHING PRASUGREL OR TICAGRELOR IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE ON CLOPIDOGREL THERAPY WITH HIGH PLATELET REACTIVITY: A RANDOMIZED PHARMACODYNAMIC STUDY. 2013-000472-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000472-16 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 571 | EU Clinical Trials Register. CLOpidogrel versus Ticagrelor for antiplatelet maintenance in DIAbetic patients (CLOTILDA). 2012-004770-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004770-25 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 572 | EU Clinical Trials Register. Anti-platelet Therapy in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.. 2014-005475-86 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005475-86 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 573 | EU Clinical Trials Register. A Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Randomised Dose Confirmation and Feasibility Study of AZD6140 + Acetyl Salicylic Acid (ASA) Compared with Clopidogrel + ASA in Patients with Non-ST Segm.... | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------------------------|
| | 2004-000352-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000352-16 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 574 | EU Clinical Trials Register. Peripheral endothelial function assessment of patients on ticagrelor versus clopidogrel who have undergone percutaneous coronary intervention - a randomized, crossover study. 2015-000334-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000334-30 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 575 | EU Clinical Trials Register. Prospective randomized study ARMYDA PRIME. 2012-003423-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003423-37 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 576 | EU Clinical Trials Register. Study of two regimens of TicagrElor compared to clopidogrel in patients undergoing ELection Percutaneous Coronary Intervention (STEEL PCI). 2014-004783-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004783-38 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 577 | EU Clinical Trials Register. Randomized Evaluation of short-term DUal anti platelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual-therapy stEnt. 2013-005571-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005571-40 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 578 | EU Clinical Trials Register. TRIAL OF CAFFEINE TO ALLEVIATE DYSPNEA RELATED TO TICAGRELOR (TROCADERO) A double-blinded, placebo-controlled, randomized, multicenter, development phase II study. 2013-004412-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004412-22 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 579 | EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Compare the Safety of Rivaroxaban versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or 2014-004266-26 [Internet]. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004266-26 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 580 | EU Clinical Trials Register. A prospective Randomised, open label, blinded endpoint (PROBE) study to Evaluate DUAL antithrombotic therapy with dabigatran etexilate (110mg and 150mg b.i.d.) plus clopidogrel or ticagrelor vs. tr.... 2013-003201-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003201-26 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 581 | EU Clinical Trials Register. Antidotes that are potentially useful for reversal of new oral anticoagulants (NOACs) and new platelet inhibitors (NOPAIs). 2013-000474-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000474-30 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 582 | EU Clinical Trials Register. Bivalirudin versus Heparin in NST and ST-Evaluation myocardial infarction on modern antiplatelet therapy in SWEDEHEART (the VALIDATE - SWEDEHEART-trial). 2012-005260-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005260-10 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A2, Intervention nicht erfüllt |
| 583 | EU Clinical Trials Register. Minimizing Adverse haemorrhagic events by TRansradial access site and systemic Implementation of angioX (MATRIX). 2011-000430-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000430-11 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 584 | EU Clinical Trials Register. European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiox Trial: EUROMAX. 2008-007290-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007290-20 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 585 | EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral Rivaroxaban with Placebo for Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Sub.... 2013-000046-19 [Internet]. Adresse: | A2, Intervention nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000046-19 . Aufgerufen am: 13.01.2016. | |
| 586 | PharmNet.Bund. Randomized Evaluation of short-term DUal anti platelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual-therapy stEnt - Randomisierte Bewertung der kurzfristigen dualen Antithrombozytentherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit dem Dual-COMBO Therapie Stent behandelt. 2013-005571-40 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 587 | PharmNet.Bund. PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF TICAGRELOR VERSUS PRASUGREL IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME - Ticagrelor versus Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom - eine prospektive, randomisierte Studie. 2013-002272-40 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 588 | PharmNet.Bund. A randomised, double-blind, multinational study to prevent major vascular events with Ticagrelor compared to Aspirin(ASA) in patients with acute ischaemic stroke or Transient Ischemic Attack (TIA). [SOCRATES - Acute Stroke Or Transient IsChaemic Attack TReated with Aspirin or Ticagrelor and Patients OutcomeS]. 2012-003895-38 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 589 | PharmNet.Bund. A Multinational, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Ticagrelor twice daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2013-003519-23 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 590 | PharmNet.Bund. GLOBAL LEADERS: Comparative effectiveness of 1 month of ticagrelor plus aspirin followed by ticagrelor monotherapy versus a current-day intensive dual antiplatelet therapy in all-comers | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------------------------|
| | patients undergoing percutaneous coronary intervention with bivalirudin and BioMatrix family drug-eluting stent use. 2012-003515-58 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | |
| 591 | PharmNet.Bund. A Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study of Ticagrelor Compared with Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft OperationTiCAB- Ticagrelor in CABG. 2012-003630-16 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |
| 592 | PharmNet.Bund. Effects of clopidogrel vs prasugel vs ticagrelor on endothelial function, inflammatory and oxidative stress parameters and platelet function in patients undergoing coronary artery stenting. A randomised, prospective study. 2011-005305-73 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 593 | PharmNet.Bund. INTRACORONARY STENTING AND ANTITHROMBOTIC REGIMEN: ADJUSTING ANTIPLATELET TREATMENT IN PATIENTS BASED ON PLATELET FUNCTION TESTING - ISAR ADAPT-PF - PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE STUDIE ZUR ANTITHROMBOZYTÄREN WIRKUNG VON TICAGRELOR VERSUS PRASUGREL BEI PATIENTEN MIT INSUFFIZIENTEM ANSPRECHEN AUF CLOPIDOGREL NACH KORONARINTERVENTION - ISAR ADAPT-PF. 2011-001686-40 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 594 | PharmNet.Bund. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Phase 3, Efficacy and Safety Study of AZD6140 Compared with Clopidogrel for Prevention of Vascular Events in Patients with Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS)[PLATO - A Study of PLATElet inhibition and Patient Outcomes]. 2006-000658-27 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm | A1, Patientenpopulation nicht erfüllt |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|--------------------------------------|
| | (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | |
| 595 | PharmNet.Bund. A 30 day international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase IV study to evaluate efficacy and safety of pre-hospital vs. in-hospital initiation of ticagrelor therapy in STEMI patients planned for PCI. 2011-000214-19 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |
| 596 | PharmNet.Bund. A prospective Randomised, open label, blinded endpoint (PROBE) study to Evaluate DUAL antithrombotic therapy with dabigatran etexilate (110mg and 150mg b.i.d.) plus clopidogrel or ticagrelor vs. triple therapy strategy with warfarin (INR 2.0 - 3.0) plus clopidogrel or ticagrelor and aspirin in patients with non valvular atrial fibrillation (NVAf) that have undergone a percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting. 2013-003201-26 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 27.01.2016. | A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEGASUS

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Auswirkung einer Langzeitbehandlung von Ticagrelor im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75 bis 150 mg täglich) auf die Häufigkeit des Auftretens des primären Kombinationsendpunkts „kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und hohem Risiko ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln.</p> <p>Nullhypothese: Identisches Risiko unter Ticagrelor und Placebo, ein Ereignis des primären Kombinationsendpunkts zu entwickeln:</p> <p>H_0 : Hazard Ratio (Ticagrelor dividiert durch Placebo) = 1</p> <p>Die Alternativhypothese ging von ungleichen Risiken aus: H_1: Hazard Ratio \neq 1</p> <p><u>Sekundäre und weitere Studienziele</u></p> <p>Auswirkung der Langzeitbehandlung von Ticagrelor im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit niedrigdosiertem ASS auf die Häufigkeit des Auftretens folgender Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulärer Tod • Gesamtmortalität • Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation • Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, koronare oder zerebrovaskuläre arterielle Thrombose, die eine Hospitalisierung (einschließlich nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, dringende Koronarrevaskularisation, instabile Angina pectoris, transitorische ischämische Attacke) erforderte • Kombinationsendpunkt: Mortalität aufgrund KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall • Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, oder nicht-tödlicher Schlaganfall, Schwere Blutung (TIMI) • Koronarstentthrombose • EQ-5D <p><u>Studienziele bezüglich Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit einer Langzeitbehandlung von Ticagrelor im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit niedrigdosierter ASS |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Blutungsereignisse nach TIMI-, PLATO-, GUSTO-, ISTH-Definition • Insbesondere Analyse von <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere Blutung (TIMI) nach erster Dosis der Studienmedikation, Schwere oder leichte Blutung (TIMI), Schwere Blutung (PLATO) ○ Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund einer Blutung ○ Auswertung von unerwünschten Ereignissen |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | --- |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige, multizentrische, internationale Parallelgruppenstudie der Phase III.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 (Ticagrelor 90 mg, Ticagrelor 60 mg und Placebo) randomisiert.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 9. September 2010 wurde nach Studienbeginn durch 1 globales und 9 lokale Amendments geändert.</p> <p><u>Niederlande: Amendment #1 (4. November 2010)</u> keine relevanten Änderungen</p> <p><u>Globales Amendment #1 (9. März 2011)</u> Änderung der Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Anamnese • Erweiterung der Ausschlusskriterien um Patienten mit anamnestisch bekannten ZNS-Tumoren oder intrakraniellen vaskulären Anomalien (z.B. Aneurysmen, arterovenöse Fehlbildungen) unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens oder intrakraniellen operativen Eingriffen bzw. Rückenmarksoperationen innerhalb der letzten 5 Jahre. <p>Begründung: Es lagen Hinweise aus Studien mit Thrombozytenaggregationshemmern (allerdings nicht mit Ticagrelor) auf ein besonders hohes Risiko für intrakranielle Blutungen bei Patienten mit anamnestisch bekanntem ischämischen Schlaganfall unter intensiver thrombozytenaggregationshemmender Therapie vor.</p> <p><u>Großbritannien: Amendment #1 (5. Dezember 2011)</u> Protokollzusatz nur für das Studienzentrum in Sheffield, Großbritannien: Erhebung weiterer Daten zur Auswirkung von Ticagrelor 60 mg / 90 mg auf die Thrombozytenfunktion. Tests verschiedener Assays zur Überwachung des Ansprechens von Ticagrelor 60 mg / 90 mg.</p> <p>Begründung: keine vorherige Prüfung der Pharmakodynamik von Ticagrelor 60 mg in der PEGASUS-Studienpopulation.</p> <p>Dieses lokale Amendment stellt einen Zusatz zum Studienprotokoll dar. Das eigentliche Studienprotokoll</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>wurde nicht geändert.</p> <p><u>Großbritannien: Amendment #2 (25. April 2012)</u> Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einräumen der Teilnahmemöglichkeit weiterer Zentren an der o.g. zusätzlichen Datenerhebung • Erhebung des Arachidonsäure-induzierten Ansprechens 2 Stunden nach Erhaltungsdosis • Aspirin Assay-Test und Messung von Serum Thromboxan B₂ 2 Stunden vor und nach Erhaltungsdosis • O.g. Tests konnten auch außerhalb der regulären Visiten stattfinden <p>Begründung: Die Zahl der teilnehmenden Zentren wurde erhöht, um die Rekrutierungsrate für die Substudie zu steigern; Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Ticagrelor und Aspirin; erhöhte Flexibilität durch Tests außerhalb der regulär geplanten Visiten.</p> <p><u>USA: Amendment #1 (7. Dezember 2011)</u> Einräumen der Teilnahme für das Studienzentrum Florida HSC in Jacksonville, USA an der o.g. Substudie (siehe Großbritannien Amendment #1) Begründung: siehe Großbritannien Amendment #1</p> <p><u>USA Amendment #2 (25. April 2012)</u> Änderungen wie Großbritannien Amendment #2 Begründung: siehe Großbritannien Amendment #2</p> <p><u>Rumänien: Amendment #1 (10. Juni 2011)</u> keine relevanten Änderungen</p> <p><u>Japan: Amendment #1 (26. Mai 2011)</u> Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Analyse des Zusammenhangs der steady-state Exposition von AZD6140 und ARC124910XX sowie der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten aus Japan • Die ASS-Erhaltungstherapie musste durch die Studienzentren gemäß lokaler Praxis und zwischen den Studienvisiten abgegeben werden. Zu diesen Visiten erfolgten klinische Untersuchungen durch die Studienärzte • Anpassung der akzeptablen ADP-Rezeptor-Loadingdosis an die Clopidogrel-Dosen gemäß japanischer Zulassung <p>Begründung: Akzeptanz des internationalen Studienprotokolls in Japan.</p> <p><u>Japan: Amendment #2 (4. Oktober 2011)</u> Klarstellung, dass SUE, die gleichzeitig Endpunktereignisse darstellen, gemäß japanischer Regularien auch in verblindeter Form an die Arzneimittelbehörde übermittelt werden können.</p> <p>Begründung: Obligatorische Meldung schwerwiegender</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>UE, die auch Endpunkte in der Studie waren, an die japanische Arzneimittelbehörde.</p> <p><u>Japan: Amendment #3 (5. Juni 2012)</u></p> <p>Klarstellung, dass die vom Sponsor zur Verfügung gestellten Blutabnahme-Sets trotz fehlender Zulassung für Japan verwendet werden dürfen.</p> <p>Begründung: Änderung der Handhabung von Mitteilungen zu Plänen für klinische Studien bezüglich Ausstattung und Ausrüstung</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | --- |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen ≥ 50 Jahre 2. Anamnestisch dokumentierter MI (keine periprozeduralen oder sekundären MI) innerhalb der letzten 1 bis 3 Jahre vor Randomisierung sowie Vorhandensein mind. einer der folgenden Risikofaktoren: <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 65 Jahre alt b. medikamentenpflichtiger Diabetes mellitus c. anamnestisch dokumentierter zweiter spontaner MI (vor >1 Jahr) d. angiographisch gesicherter Nachweis einer Mehrgefäß-KHK (Stenosen ≥ 50 % in 2 großen Koronararterien) e. chronische nichtterminale Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) 3. Patient erhält aktuell ASS, verträgt sie gut und kann für die Dauer der Studie auf 75-150 mg ASS täglich eingestellt werden 4. Frauen im gebärfähigen Alter: Negativer Schwangerschaftstest und Bereitschaft zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen 5. Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Geplante Einnahme von ADP-Rezeptorblockern (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel), Dipyridamol oder Cilostazol 2. Geplante koronare, zerebrovaskuläre oder periphere arterielle Revaskularisation 3. Gleichzeitige orale oder intravenöse Therapie mit <ol style="list-style-type: none"> a. starken CYP3A-Hemmern: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, mehr als 1 Liter Grapefruitsaft pro Tag b. CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite: Ciclosporin, Chinidin, Simvastatin >40 mg täglich oder Lovastatin >40 mg täglich c. starken CYP3A-Induktoren: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Rifampin/Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Notwendige chronische orale Antikoagulationstherapie oder niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung (keine Prophylaxe) 5. Patienten mit bekannter hämorrhagischer Diathese oder Gerinnungsstörung 6. Patienten mit <ol style="list-style-type: none"> a. anamnestisch bekannten intrakraniellen Blutungen zu jedem Zeitpunkt b. ZNS-Tumoren oder intrakraniellen vaskulären Anomalien (z.B. Aneurysmen, arteriovenöse Fehlbildungen) zu jedem Zeitpunkt c. intrakraniellen operativen Eingriffen oder Rückenmarksoperationen innerhalb der letzten 5 Jahre d. gastrointestinalen Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate oder größere operative Eingriffe innerhalb der letzten 30 Tage 7. Anamnestisch bekannter ischämischer Schlaganfall 8. Erhöhtes Risiko für bradykarde Ereignisse (z.B. bekanntes Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II. oder III. Grades) ohne Therapie mit einem implantierten Schrittmacher 9. Koronararterien-Bypass innerhalb der letzten 5 Jahre, außer Patient hat nach erfolgter OP einen spontanen MI erlitten 10. Schwere Lebererkrankung (z.B. Aszites oder Anzeichen einer Koagulopathie) 11. Nierenversagen mit aktueller oder absehbarer Dialysepflicht innerhalb des Studienzeitraums 12. Schwangerschaft oder Stillzeit 13. Lebenserwartung <1 Jahr 14. Jeder andere Umstand, der den Patienten nach Meinung des Prüfarztes einem Risiko aussetzen könnte 15. Jeder Umstand, der das Risiko für Nicht-Compliance oder Lost to follow-up erhöht 16. Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Ticagrelor, sofern der Patient Ticagrelor erhielt oder vorherige Randomisierung in dieser Studie 17. Beteiligung an der Planung oder Durchführung dieser Studie 18. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Sponsor: AstraZeneca R&D, Pepparedsleden 1, Mölndal, Schweden 43183</p> <p>Multinationale Studie: 1.164 Studienzentren in 31 Ländern, mind. 1 Studienzentrum pro Kontinent, 1.161 Zentren randomisierten Patienten</p> |
| 5 | Interventionen | Zur Randomisierung (Visit 2) wurden geeignete Patienten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>einem der drei Studienarme (Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich, Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich oder Placebo 2-mal täglich) zugeteilt.</p> <p>Da sich die beiden Ticagrelor-Dosierungen optisch unterschieden, mussten jeweils 2 Tabletten im Double-Dummy-Verfahren eingenommen werden.</p> <p>Die Studienmedikation durfte nicht geteilt oder aufgelöst werden und wurde mit Wasser eingenommen.</p> |
| 6 | Zielkriterien | --- |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Zu primären und sekundären Zielkriterien siehe Item 2b.</p> <p>Ereignisse, die nach Einschätzung des Studienarztes zu den untersuchten Wirksamkeits- und Blutungsendpunkten gehörten, wurden durch ein unabhängiges und verblindetes Endpunktbewertungs-Komitee bewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte siehe Tabelle 4-116, S. 366.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 9. September 2010 wurde nach Studienbeginn durch 1 globales und 9 lokale Amendments geändert. Einfluss auf die Zielkriterien hatten folgende Änderungen:</p> <p><u>Großbritannien: Amendment #1 (5. Dezember 2011)</u> siehe unter Item 3b.</p> <p><u>Großbritannien: Amendment #2 (25. April 2012)</u> siehe unter Item 3b.</p> <p><u>USA: Amendment #1 (7. Dezember 2011)</u> siehe unter Item 3b.</p> <p><u>USA Amendment #2 (25. April 2012)</u> siehe unter Item 3b.</p> <p><u>Japan: Amendment #1 (26. Mai 2011)</u> siehe unter Item 3b.</p> |
| 7 | Fallzahl | --- |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die Fallzahlen wurden unter Verwendung einer Logrank-Statistik im Programm East (Version 5.2 Copyright © 2008 Cytel Inc) bestimmt.</p> <p>Es wurde von einer Ereignisrate bezüglich des primären Kombinationsendpunkts in Höhe von 3,5 % / 12 Monate ausgegangen. Die angenommene relative Risikoreduktion unter Ticagrelor betrug 20 % (entsprechend einer HR in Höhe von 0,7971).</p> <p>Unter den obigen Annahmen ergeben sich bei einer Studiendauer von 24 Monaten und einem Follow-Up von 14 Monaten bei einer Randomisierung von 21.000 Patienten 1.360 Ereignisse.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Ein unabhängiges Datenmonitoring-Komitee führte die Interimsanalysen mit unverblindeten Daten durch. Waren ca. 50 % der geplanten Ereignisse bezüglich des primären Kombinationsendpunkts aufgetreten, war eine Interimsanalyse durch dieses unabhängige Komitee geplant. Weitere Interimsanalysen waren möglich.</p> <p>Bei jeder Interimsanalyse sollten die beiden Ticagrelor-</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Dosierungen separat vs. Placebo geprüft werden (1-seitiger Test mit Signifikanzniveau von 0,001).</p> <p>Um den Fehler 1. Art über alle Endpunkte auf dem 5 %-Niveau zu halten, kam das Haybittle-Peto alpha zum Einsatz.</p> <p>Letztlich wurde eine Interimsanalyse für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ (bei etwa 50 % der geplanten Ereignisse des primären Kombinationsendpunkts) durchgeführt.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | --- |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Randomisierungs codes wurden mittels des computerisierten „AstraZeneca Global Randomisation (GRand)“-Systems erstellt und in das Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) eingespielt. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Blockrandomisierung pro Studienzentrum. |
| 9 | <p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p> | Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden über das IVRS/IWRS gewährleistet. |
| 10 | <p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p> | <ul style="list-style-type: none"> • AstraZeneca erstellte computergestützt Randomisierungs codes. • Prüfarzte stellten die Eignung zur Studienteilnahme fest und erfassten die Patienten bis spätestens 14 Tage nach Screening im IVRS/IWRS. • Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden über das IVRS/IWRS gewährleistet. |
| 11 | Verblindung | --- |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | PEGASUS war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Verblindung wurde über identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Double-Dummy-Verfahren). |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Da sich die beiden Ticagrelor-Dosierungen optisch unterschieden, mussten die Patienten jeweils 2 Tabletten im Double-Dummy-Verfahren einnehmen. |
| 12 | Statistische Methoden | --- |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Die primäre Auswertung verglich die Zeit zwischen Randomisierung bis zum ersten Eintreten eines der Ereignisse des primären Kombinationsendpunkts mittels Cox proportionalem Hazard-Modell mit Behandlungsarm als Faktor. Patienten, bei denen kein Ereignis des primären Kombinationsendpunkts erfasst wurde, wurden zensiert.</p> <p>Die Analyse verglich beide Ticagrelor-Dosierungen vs.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Placebo separat.</p> <p>Die primäre Auswertung wurde basierend auf dem Full Analysis Set durchgeführt. Es wurden die HR und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Zudem wurden Kaplan-Meier-Schätzer und -Kurven bis zum Auftreten des ersten Ereignisses des primären Kombinationsendpunkts gezeigt. Für Kombinationsendpunkte wurden die Kaplan-Meier-Schätzer und -Kurven für jedes Einzelereignis (kumuliert) separat dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse für den primären Kombinationsendpunkt wurden zudem folgende Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zensierung zum Zeitpunkt letzte persönliche Visite oder reguläres Studienende (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) für Patienten ohne Ereignis nach vorzeitigem Therapieabbruch • Zensierung zum Zeitpunkt der Änderung der Studienmedikation (bei Indikation einer Therapie mit ADP-Rezeptorblockern) • Ersetzen der Komponente kardiovaskulärer Tod durch Gesamtmortalität; beinhaltet auch Daten von Patienten, die ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben. <p>Die sekundären und weiteren Zielkriterien wurden analog zum primären Kombinationsendpunkt ausgewertet.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Um die Konsistenz der Ergebnisse innerhalb vordefinierter Subgruppen zu untersuchen, wurde der primäre Kombinationsendpunkt bezüglich folgender Parameter ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahre) • Geschlecht • Ethnie • Gewicht (kg) • BMI (kg/m²) • Region (Asien und Australien vs. Europa und Südafrika vs. Nordamerika vs. Südamerika) • Mehr als ein MI in der Anamnese (≥1 Jahr vor Randomisierung) • Dauer seit Diagnose des MI bis zur Randomisierung (Jahre) • Art des MI (STEMI vs. NSTEMI) • Diabetes Mellitus • Mehrgefäß-KHK • Kreatinin-Clearance (Cockcroft Gault) zu Studienbeginn (ml/min) • PCI in der Anamnese • Koronarstent-Implantation in der Anamnese • Art des Stents (Jeglicher medikamentenfreisetzender Stent (einschließlich Patienten mit |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | medikamentenfreisetzendem Stent und einfachem Metallstent) / nur einfacher Metallstent) <ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris in der Anamnese • Raucher • Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern • ASS-Dosierung zur Randomisierung (mg) • Grad der Therapietreue |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | --- |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <ol style="list-style-type: none"> a) Ticagrelor 90 mg + ASS: n=7.050 Ticagrelor 60 mg + ASS: n=7.045 Placebo + ASS: n=7.067 b) Ticagrelor 90 mg + ASS: n=6.988 Ticagrelor 60 mg + ASS: n=6.958 Placebo + ASS: n=6.996 c) Ticagrelor 90 mg + ASS: n=7.050 Ticagrelor 60 mg + ASS: n=7.045 Placebo + ASS: n=7.067 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p><u>Randomisierte Patienten, die vorzeitig die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ticagrelor 90 mg + ASS: n=52 • Ticagrelor 60 mg + ASS: n=50 • Placebo + ASS: n=52 <p><u>Patienten, die die Studie abgebrochen haben:</u></p> <p>Ticagrelor 90 mg + ASS: n=2.233</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=1.434 • Unzumutbares Risiko für Patient wegen Verstoß gegen Ein-/Ausschlusskriterien: n=32 • Schwere Protokollverletzung: n=35 • Behandlung durch Patient abgelehnt: n=689 • Andere Gründe: n=43 • Schwangerschaft: n=0 • Unbekannt: n=0 <p>Ticagrelor 60 mg + ASS: n=1.999</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=1.257 • Unzumutbares Risiko für Patient wegen Verstoß gegen Ein-/Ausschlusskriterien: n=38 • Schwere Protokollverletzung: n=23 • Behandlung durch Patient abgelehnt: n= 635 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gründe: n=46 • Schwangerschaft: n=0 • Unbekannt: n=0 <p>Placebo + ASS: n=1.496</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=784 • Unzumutbares Risiko für Patient wegen Verstoß gegen Ein-/Ausschlusskriterien: n=45 • Schwere Protokollverletzung: n=16 • Behandlung durch Patient abgelehnt: n=590 • Andere Gründe: n=61 • Schwangerschaft: n=0 • Unbekannt: n=0 <p><u>Randomisierte, ausgeschlossene Patienten:</u></p> <p>Ticagrelor 90 mg + ASS FAS: n=7.050 aus der Analyse ausgeschlossen: n=0 SAS: n=6.988 aus der Analyse ausgeschlossen: n=62</p> <p>Ticagrelor 60 mg + ASS FAS: n=7.045 aus der Analyse ausgeschlossen: n=0 SAS: n=6.958 aus der Analyse ausgeschlossen: n=87</p> <p>Placebo + ASS FAS: n=7.067 aus der Analyse ausgeschlossen: n=0 SAS: n=6.996 aus der Analyse ausgeschlossen: n=71</p> |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | --- |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Der weltweit erste Patient wurde am 29. Oktober 2010 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient hat die Studie mit seiner letzten Visite am 3. Dezember 2014 beendet. Der Datenschnitt für alle Wirksamkeitsanalysen erfolgte am 14. September 2014. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Tabelle 4-116: Erhebungszeitpunkte in der PEGASUS-TIMI 54-Studie

| | Visite 1 | Visite 2 | Visite 3 | Visite 4 | Visite 5 | Visite 6-9 ^b | Abschlussvisite ^c | Nachuntersuchung |
|---|--|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--|------------------------------|--|
| Erhebung | Aufnahme ≤ 14 Tage vor Randomisierung | Randomisierung^a (Tag 0) | 4 Monate ± 10 Tage | 8 Monate ± 10 Tage | 12 Monate ± 10 Tage | 18, 24, 30, 36 Monate ± 10 Tage | ≈ 38 Monate | 14 bis 28 Tage nach Abschlussvisite |
| Unterschriebene Einverständniserklärung | √ | | | | | | | |
| Einverständniserklärung bezüglich genetischer Untersuchung ^d | √ | | | | | | | |
| Ein- und Ausschlusskriterien | √ | | | | | | | |
| Relevante medizinisch- chirurgische Anamnese | √ | | | | | | | |
| Demographische Parameter | √ | | | | | | | |
| Vitalparameter | √ | | | | | | √ | |
| Gezielte körperliche Untersuchung | √ | | | | | | √ | |
| EQ-5D | √ | | | √ | √ | √ | √ | |
| 12-Kanal-EKG | √ ^p | | | | | | √ | |
| Klinische Chemie und Hämatologie ^e | √ | | √ ^f | √ ^f | √ ^f | √ ^f | √ ^g | √ ^h |
| Biomarkerprobe ⁱ | √ | | √ | | | | | |
| Genetische Probe ^j | √ | | | | | | | |
| Pharmakokinetische Probe ^k | | | √ | √ | √ | | | |
| Schwangerschaftstest mittels Serum und Urin ^l | √ | | | | | | | |
| Urinanalyse | √ | | | | √ | | | √ |
| Ausgabe des Studienmedikamentes | | √ | √ | √ | √ | √ | | |
| Rückgabe des Studienmedikamentes | | | √ | √ | √ | √ | √ | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | Visite 1 | Visite 2 | Visite 3 | Visite 4 | Visite 5 | Visite 6-9 ^b | Abschlussvisite ^c | Nachuntersuchung |
|--|--|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--|------------------------------|--|
| Erhebung | Aufnahme ≤ 14 Tage vor Randomisierung | Randomisierung^a (Tag 0) | 4 Monate ± 10 Tage | 8 Monate ± 10 Tage | 12 Monate ± 10 Tage | 18, 24, 30, 36 Monate ± 10 Tage | ≈ 38 Monate | 14 bis 28 Tage nach Abschlussvisite |
| Compliance/Medikationsdokumentation | | | √ | √ | √ | √ | √ | |
| Aktuelle Medikation | √ | | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| Unerwünschte Ereignisse (UEs), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE), und Endpunkte | √ ^m | √ ⁿ | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| Überprüfung der Kontaktdaten, Bewertung Abbruchrisiko | | | | | | *Durchzuführen 3 Monate nach jeder Visite nach dem 12. Monat (z. B. 15., 21., 27. und 33. Monat) bis zum Studienabschluss ^o | | |

| | Visite 1 | Visite 2 | Visite 3 | Visite 4 | Visite 5 | Visite 6-9 ^b | Abschlussvisite ^c | Nachuntersuchung |
|-----------------|--|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--|------------------------------|--|
| Erhebung | Aufnahme ≤ 14 Tage vor Randomisierung | Randomisierung^a (Tag 0) | 4 Monate ± 10 Tage | 8 Monate ± 10 Tage | 12 Monate ± 10 Tage | 18, 24, 30, 36 Monate ± 10 Tage | ≈ 38 Monate | 14 bis 28 Tage nach Abschlussvisite |

a: Randomisierung konnte entweder direkt nach Aufnahme stattfinden oder bis zu 14 Tage später.

b: Nach >38 Monaten finden Visiten alle 6 Monate statt.

c: Die Studie war ereignisbezogen und die Anzahl der Visiten war abhängig davon, wann die zuvor geschätzte Anzahl Ereignisse des primären Endpunkts erreicht wurde und alle Patienten bis dahin mindestens 12 Monate in Behandlung waren. Die Abschlussvisite eines einzelnen Patienten war abhängig vom Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten und ob der Patient die Behandlung vorzeitig und dauerhaft abgebrochen hat.

d: Nur in teilnehmenden Ländern, siehe Studienprotokoll, Appendix E für weitere Details.

e: Laborproben wurden im Zentrallabor analysiert.

f: Nur Serumkreatinin außer bei den jährlichen Visiten (12, 24 und 36 Monate), bei denen ebenfalls Hämoglobin untersucht wurde. Nur bei Patienten, welche das Studienmedikament eingenommen haben.

g: Analyte wie zu Studienbeginn (ausgenommen Serum ApoB und ApoA, siehe Studienprotokoll, Abschnitt 6.4.7).

h: Ausschließlich Serumkreatinin und Harnsäure.

i: Nur in teilnehmenden Ländern, siehe Studienprotokoll, Appendix D für weitere Details.

j: Nur in teilnehmenden Ländern, siehe Studienprotokoll, Appendix E für weitere Details. Die genetische Probe sollte bei Visite 1 genommen werden, aber eine spätere Probenentnahme war bei Bedarf auch möglich.

k: Nur in teilnehmenden Ländern, siehe Studienprotokoll, Abschnitt 6.6 für weitere Details.

l: Nur bei gebärfähigen Frauen, siehe Studienprotokoll, Abschnitt 4.1 für weitere Details.

m: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst.

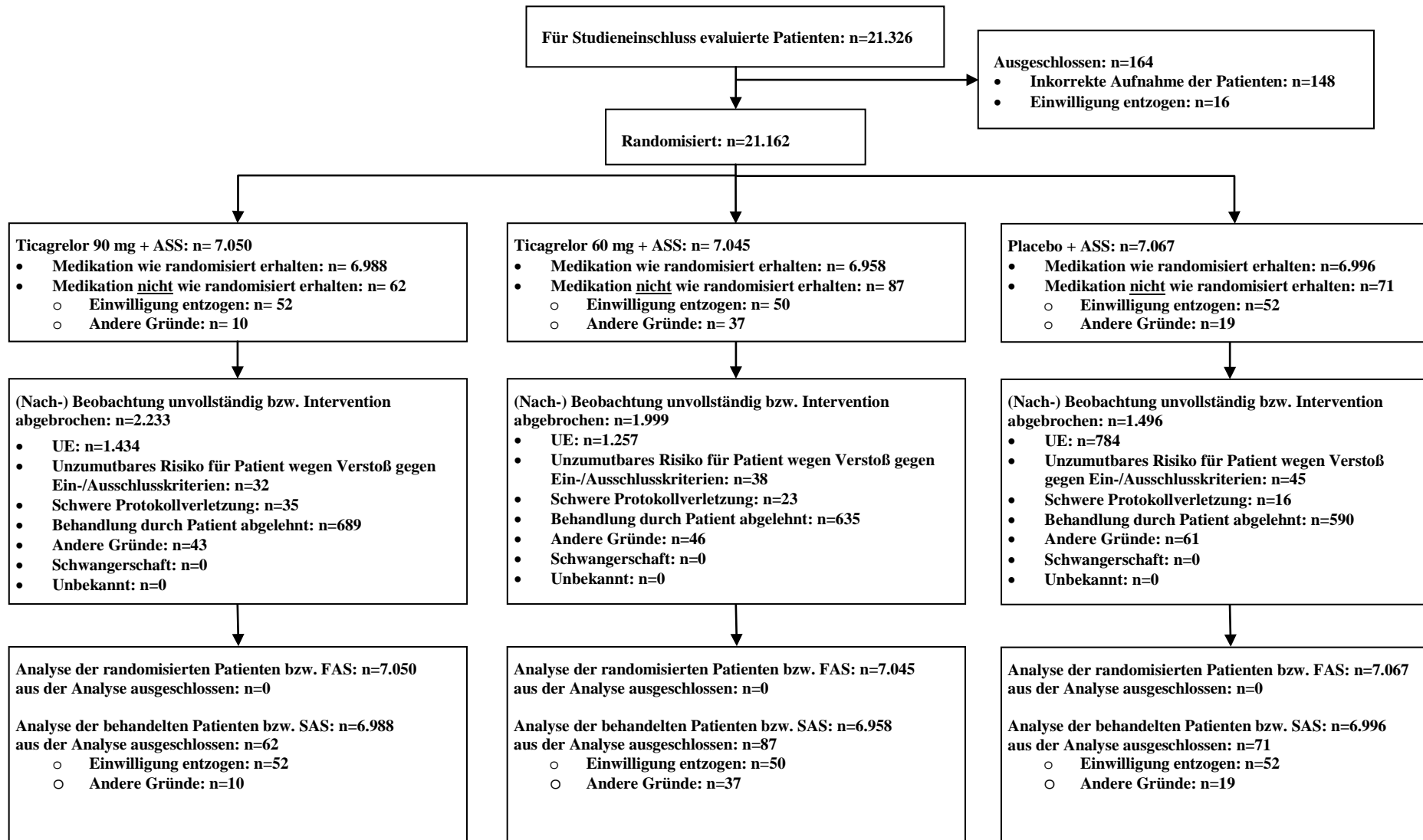
n: Unerwünschte Ereignisse und Endpunkte wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfasst, siehe Studienprotokoll, Abschnitt 6.4.3 für Details zur Erfassung von UE bei Patienten, welche die Behandlung abgebrochen haben.

o: Eine Überprüfung der Kontaktdaten fand per SMS bei Patienten statt, die dieser Kontaktform zugestimmt haben. Alle Patienten, welche nicht erfolgreich per SMS kontaktiert wurden oder dem SMS-Kontakt nicht zugestimmt haben, sollten per Telefon kontaktiert werden, um die Kontaktdaten und das Einhalten des Studienprotokolls zu überprüfen. Siehe Studienprotokoll, Abschnitt 6.2.1.

p: Eine Kopie eines EKGs, welches innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde, konnte verwendet werden unter der Voraussetzung, dass der Gesundheitszustand des Patienten vom Zeitpunkt der Durchführung des EKG bis zur Aufnahme in die Studie stabil war.

ApoA: Apolipoprotein A; ApoB: Apolipoprotein B; EKG: Elektrokardiogramm; SMS: Short Message Service; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEGASUS

Studie: PEGASUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| AstraZeneca. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multinational Trial, to Assess the Prevention of Thrombotic Events with Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Acetyl Salicylic Acid (ASA) Therapy in Patients with History of Myocardial Infarction [PEGASUS: PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group]. D5132C00001. 14 February 2015. 2015. | A |
| 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. The New England journal of medicine. 2015;372(19):1791-800. | B |
| AstraZeneca. Post-hoc Analysen für die zulassungskonforme Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie. 2016. | C |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

PEGASUS war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierungs-codes wurden mittels des computerisierten AstraZeneca Global Randomisation Systems erstellt und in das IWRS eingespielt. Es wurde eine Blockrandomisierung angewendet.
A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) oder Interactive Web Response Systems (IWRS) durchgeführt.

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Double-Dummy-Verfahren).

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Double-Dummy-Verfahren).

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS oder IWRS durchgeführt. In dieser Studie waren die Patienten und die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Double-Dummy-Verfahren). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle

randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Instabile Angina pectoris**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Transitorische ischämische Attacke**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dringende Koronarrevaskularisation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Stentthrombose**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). In den

Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patienten) waren verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nicht-Berücksichtigungsanteil ab dem Auswertungszeitpunkt Monat 8 beträgt >10 % in beiden Armen. Daher kann von einer nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber (Patienten) waren verblindet. Der Nicht-Berücksichtigungsanteil ab dem Auswertungszeitpunkt Monat 8 beträgt >10 % in beiden Armen. Daher kann von einer nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise

auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
A, B, C
A: 67, 69, 146

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
A, B, C
A: 67, 69, 146

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
A, B, C
A: 67, 69, 146

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Zudem wurden die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten CEC bestätigt. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben

und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dyspnoe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Endpunkterheber waren verblindet.
 A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
 A, B, C
 A: 67, 69, 146

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
 A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
 A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

 Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gicht**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
A, B, C
A: 67, 69, 146

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Bradyarrhythmie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set).
A, B, C
A: 67, 69, 146

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und für die entsprechende Daten vorlagen (die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien,

überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
