

IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96

**Ticagrelor –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-02
Version: 1.0
Stand: 29.09.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.01.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Fotini Dodos, kardiologische Gemeinschaftspraxis, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung der Beraterin wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Yvonne-Beatrice Schüler
- Andreas Gerber
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Anja Schwalm
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ticagrelor, akutes Koronarsyndrom, Nutzenbewertung

Keywords: ticagrelor, acute coronary syndrome, benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis..... | viii |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts..... | 1 |
| 1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 1 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung..... | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 7 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 8 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 8 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 10 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen..... | 14 |
| 2.4.1 Ergebnisse zur Indikation IA/NSTEMI..... | 17 |
| 2.4.2 Ergebnisse zur Indikation STEMI (medikamentös)..... | 20 |
| 2.4.3 Ergebnisse zur Indikation STEMI (PCI) | 21 |
| 2.4.4 Ergebnisse zur Indikation STEMI (CABG) | 24 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 25 |
| 2.5.1 IA/NSTEMI..... | 25 |
| 2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 25 |
| 2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 27 |
| 2.5.2 STEMI (medikamentös): Direkter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS | 27 |
| 2.5.3 STEMI (PCI): Indirekter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS..... | 27 |
| 2.5.4 STEMI (CABG): Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. ASS-Monotherapie | 28 |
| 2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 28 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... | 30 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 35 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 35 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 36 |
| 2.7.2.1 Kommentar zur verwendeten Methodik | 36 |
| 2.7.2.1.1 Fragestellung / Einschlusskriterien | 36 |
| 2.7.2.1.2 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise | 37 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.1.3 | Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte | 38 |
| 2.7.2.1.4 | Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)..... | 38 |
| 2.7.2.2 | Kommentar zur Informationsbeschaffung | 40 |
| 2.7.2.2.1 | Vorgehen zur Identifikation der Quellen (Modul 2 und 3) | 40 |
| 2.7.2.2.2 | Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Modul 4) | 40 |
| 2.7.2.3 | Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 41 |
| 2.7.2.3.1 | Informationsbeschaffung und Studienpool | 41 |
| 2.7.2.3.2 | Studiendesign und Population..... | 42 |
| 2.7.2.3.3 | Verzerrungspotenzial | 43 |
| 2.7.2.3.4 | Ergebnisse | 44 |
| 2.7.2.4 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 49 |
| 2.7.2.4.1 | Informationsbeschaffung und Studienpool | 49 |
| 2.7.2.4.2 | Studiendesign und Population..... | 50 |
| 2.7.2.4.3 | Verzerrungspotenzial | 54 |
| 2.7.2.4.4 | Ergebnisse | 55 |
| 2.7.2.5 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 58 |
| 2.7.2.6 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 58 |
| 2.7.2.7 | Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 58 |
| 2.7.2.7.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 58 |
| 2.7.2.7.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 59 |
| 2.7.2.8 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 60 |
| 2.7.2.8.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 60 |
| 2.7.2.8.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 61 |
| 2.7.2.8.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 61 |
| 2.7.2.8.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 61 |
| 3 | Kosten der Therapie | 62 |
| 3.1 | Berechnungen des Instituts | 62 |
| 3.2 | Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 70 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.2.1 | Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)..... | 70 |
| 3.2.1.1 | Allgemeine Bemerkungen | 70 |
| 3.2.1.2 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 71 |
| 3.2.1.3 | Therapeutischer Bedarf..... | 71 |
| 3.2.1.4 | Prävalenz und Inzidenz..... | 71 |
| 3.2.1.5 | Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 73 |
| 3.2.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)..... | 74 |
| 3.2.2.1 | Behandlungsdauer..... | 74 |
| 3.2.2.2 | Verbrauch..... | 74 |
| 3.2.2.3 | Kosten | 75 |
| 3.2.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 75 |
| 3.2.2.5 | Jahrestherapiekosten | 75 |
| 3.2.2.6 | Versorgungsanteile | 75 |
| 3.2.3 | Konsequenzen für die Bewertung | 75 |
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 77 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 77 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 77 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) | 77 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 79 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 79 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 79 |
| 5.3 | Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 79 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 80 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 81 |
| 6 | Literatur | 83 |
| | Anhang A – Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene | 86 |
| | Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der medizinisch-fachlichen Beraterin und der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen | 93 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie | 7 |
| Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich..... | 9 |
| Tabelle 3: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich | 9 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für direkte und indirekte Vergleiche | 11 |
| Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten und indirekten Vergleich | 12 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für den direkten und indirekten Vergleich..... | 13 |
| Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten und indirekten Vergleich | 13 |
| Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten und indirekten Vergleich | 15 |
| Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten und indirekten Vergleich..... | 16 |
| Tabelle 10: IA/NSTEMI: direkter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS, alle Endpunkte (PLATO, ≤ 150 mg-Population)..... | 17 |
| Tabelle 11: STEMI (PCI): Ergebnisse der PLATO- und der TRITON-Studie, alle Endpunkte (PLATO: ≤ 150 mg-Population, TRITON: Zulassungspopulation)..... | 21 |
| Tabelle 12: STEMI (PCI): indirekter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS, alle Endpunkte (PLATO: ≤ 150 mg-Population, TRITON: Zulassungspopulation)..... | 22 |
| Tabelle 13: IA/NSTEMI: Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 25 |
| Tabelle 14: IA/NSTEMI: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 27 |
| Tabelle 15: STEMI (PCI): Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 28 |
| Tabelle 16: Ticagrelor: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 29 |
| Tabelle 17: Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis in der TRITON-Studie (Studienpopulation) und in der PLATO-Studie (≤ 150 mg-Population)..... | 53 |
| Tabelle 18: IA/NSTEMI: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 62 |
| Tabelle 19: IA/NSTEMI: DRGs und Krankenhausverweildauer | 63 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 20: IA/NSTEMI: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 63 |
| Tabelle 21: IA/NSTEMI: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 64 |
| Tabelle 22: IA/NSTEMI: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Packung | 65 |
| Tabelle 23: IA/NSTEMI: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 67 |
| Tabelle 24: IA/NSTEMI: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 68 |
| Tabelle 25: IA/NSTEMI: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 68 |
| Tabelle 26: IA/NSTEMI: Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient | 69 |
| Tabelle 27: IA/NSTEMI: Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient, ohne gesetzlich vorgeschriebene Rabatte | 70 |
| Tabelle 28: Zusammenfassung - Ticagrelor: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 79 |
| Tabelle 29: Zusammenfassung - Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient | 80 |
| Tabelle 30: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Kriterien gemäß AM-NutzenV | 90 |
| Tabelle 31: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Kriterien gemäß AM-NutzenV mit Ergänzungen | 91 |
| Tabelle 32: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens - quantitative Operationalisierungen | 92 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AD | Aufsättigungsdosis |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AKS | Akutes Koronarsyndrom |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem |
| AV-Block | Atrioventrikulärer Block |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| C | Clopidogrel |
| CC | Komorbidität oder Komplikationen |
| CABG | Aortokoronare Bypassoperation |
| DDD | Defined Daily Dose |
| DRG | Diagnosis-Related Group |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ED | Erhaltungsdosis |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EQ-5D | Euroqol EQ-5D |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GBE-Bund | Gesundheitsberichterstattung des Bundes |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| Hb | Hämoglobin |
| HR | Hazard Ratio |
| IA | Instabile Angina pectoris |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IGES | Institut für Gesundheits- und Sozialforschung |
| InEK | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| k. A. | keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| KI _o | Obere Grenze des Konfidenzintervalls |
| KM | Kaplan Meier |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| NSTEMI | Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt |
| OR | Odds Ratio |
| PCI | Perkutane Koronarintervention |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RIS | Research Information System |
| RR | Relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| STEMI | ST-Streckenhebungsinfarkt |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| T | Ticagrelor |
| TIA | Transitorisch ischämische Attacke |
| TIMI | Thrombolysis in Myocardial Infarction |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VD | Durchschnittliche Krankenhausverweildauer |
| VdEK | Verband der Ersatzkassen |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organization |
| WidO | Wissenschaftliches Institut der AOK |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.01.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ticagrelor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 04.07.2011 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Dossierbewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Diese Dossierbewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Abschnitt 3.1 präsentiert das Ergebnis der Kostenbewertung, ggf. einschließlich eigener Berechnungen des Instituts. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.2.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Der G-BA hat mit Schreiben vom 21.01.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ticagrelor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 04.07.2011 übermittelt.

Die Nutzenbewertung von Ticagrelor + Acetylsalicylsäure (ASS) erfolgte gegenüber

- Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI),
- Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentöser Behandlung,
- Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde,
- ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor (PLATO und TRITON). Beide Studien waren doppelblind, randomisiert und aktiv kontrolliert. In der PLATO-Studie wurde die Behandlung mit Ticagrelor + ASS mit einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS verglichen. In der TRITON-Studie wurden Prasugrel + ASS und Clopidogrel + ASS verglichen. Auf Basis dieser Studien (direkter und indirekter Vergleich) waren Daten zu 2 der 4 o.g. Indikationen (IA/NSTEMI und STEMI [PCI]) verfügbar. Zu den Indikationen STEMI (medikamentös) und STEMI (CABG) wurden keine ausreichenden Daten vorgelegt.

Bei beiden Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für Ticagrelor bzw. Prasugrel. In beiden Fällen führten Subgruppenanalysen zu einer Einschränkung der Zulassung. Für die vorliegende Bewertung wurden daher jeweils Analysen herangezogen, die weitgehend nur Patienten enthielten, die gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus der Arzneimittel behandelt wurden.

Für die 4 oben genannten Indikationen zeigten sich folgende Ergebnisse:

IA/NSTEMI

Für die Bewertung in der Indikation IA/NSTEMI stand als einzige Studie die PLATO-Studie zur Verfügung (direkter Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Wegen der besonderen Güte und ausreichenden Größe der PLATO-Studie konnten aus den Daten Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Mortalität

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen für beide Endpunkte.

Morbidität

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor für Myokardinfarkte und den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts Myokardinfarkt (Einschluss von Myokardinfarkten, die allein aufgrund von Enzymveränderungen diagnostiziert wurden) erfolgte eine Herabstufung der Aussagekraft des Nachweises (von Beleg zu Hinweis). Daher gibt es für den Endpunkt Myokardinfarkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Das Ergebnis des kombinierten Endpunkts wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sich bei den beiden Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt bereits alleine ein Vorteil zeigte und bezüglich der dritten Komponente Schlaganfall auch numerisch praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand.

Das Ergebnis für Schlaganfälle war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Schlaganfall ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für schwere Blutungen, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden für diese 3 Endpunkte ist nicht belegt.

Für unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie für die Einzelereignisse Dyspnoe und Bradykardie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden für Dyspnoe und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Bradykardie ergibt sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Beleg für einen größeren Schaden.

STEMI (medikamentös)

In der PLATO-Studie wurden auch Patienten untersucht, die nach einem STEMI medikamentös behandelt wurden. Seitens des pU wurden jedoch keine separaten Ergebnisse für STEMI (medikamentös) vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

STEMI (PCI)

Für die Bewertung in der Indikation STEMI (PCI) lag keine Studie vor, in der Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS direkt verglichen wurden. Die Bewertung erfolgte mittels eines indirekten Vergleichs der Ergebnisse der Studien PLATO (Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS) und TRITON (Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS). Das Verzerrungspotenzial war bei beiden Studien sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Aufgrund des indirekten Vergleichs war die Aussagekraft der Nachweise jedoch verringert.

Mortalität, Morbidität

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis zum kombinierten Endpunkt wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sich auch bei den Einzelkomponenten alleine jeweils kein Vorteil zeigte. Ein Zusatznutzen für die 4 verbleibenden Endpunkte ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden für diese 3 Endpunkte ist nicht belegt. Für andere unerwünschte Ereignisse ergaben sich Limitationen in der Endpunktverfügbarkeit. Insbesondere zu Blutungsereignissen (schwere Blutungen, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen) lagen keine adäquaten Daten vor.

STEMI (CABG)

Für die Indikation STEMI (CABG), Vergleich Ticagrelor + ASS vs. ASS, wurden seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor wie folgt bewertet:

Es gibt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für die Indikation IA/NSTEMI. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Ein Zusatznutzen in den Indikationen STEMI (medikamentös), STEMI (PCI) oder STEMI (CABG) gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS, Prasugrel + ASS bzw. ASS-Monotherapie ist nicht belegt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Der pU benennt für Ticagrelor Clopidogrel + ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtanwendungsgebiet akutes Koronarsyndrom (AKS). Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der eine Trennung des Anwendungsgebiets in Krankheitsentitäten / Indikationen vorgenommen und hierfür jeweils die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend begründet. Die detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.1 zu entnehmen.

Für die Nutzenbewertung von Ticagrelor wurden daher die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen. Die einzelnen Indikationen und die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

| Anwendungsgebiet von Ticagrelor (in Kombination mit ASS), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|--|------------------------------------|
| Instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI) | Clopidogrel in Kombination mit ASS |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentös behandelten Patienten | Clopidogrel in Kombination mit ASS |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wird | Prasugrel in Kombination mit ASS |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wird | ASS-Monotherapie |
| ASS: Acetylsalicylsäure, CABG: aortokoronare Bypassoperation, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, PCI: perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | |

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien sowie indirekte Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.2 sowie Modul 4 Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben / Schritte zusammengestellt:

- Bis zum 26.04.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Ticagrelor beim AKS
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Ticagrelor und Prasugrel (Prasugrel bis zum 29.04.2011, Ticagrelor bis zum 02.05.2011, Recherchen des pU)
- Eigene Recherchen seitens des Instituts bzw. eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung unter Anwendung von Einschlusskriterien, welche hinsichtlich der Beobachtungsdauer maßgeblich von denen des pU abwichen. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der daraus resultierende Studienpool entsprach dem des pU. Allerdings wurden die einzelnen Studien nicht für alle Indikationen herangezogen, was im nachfolgenden Abschnitt 2.3.1 näher erläutert ist.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1.1 sowie 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Die Bewertung weicht hinsichtlich der Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets AKS in verschiedene Krankheitsentitäten / Indikationen maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Dies ist dadurch begründet, dass der pU bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Festlegung des G-BA abgewichen ist (siehe Abschnitt 2.2). Deshalb standen nur für einen Teil der Fragestellungen Daten zur Verfügung. In den vorliegenden Studien wurden nur teilweise die geforderten Therapievergleiche untersucht und es standen nicht für alle Indikationen separate Daten zur Verfügung.

In die Nutzenbewertung wurden die in den folgenden Tabellen aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich

| Indikation Studie | Studienkategorie | | |
|---|--|--|-----------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ¹ (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) |
| IA/NSTEMI (Vergleich zu Clopidogrel + ASS) | | | |
| D5130C05262 (PLATO) | ja | ja | nein |
| STEMI (medikamentös) (Vergleich zu Clopidogrel + ASS) | | | |
| D5130C05262 (PLATO) | Studie vorhanden, aber keine ausreichenden Daten vorgelegt. | | |
| STEMI (PCI) (Vergleich zu Prasugrel + ASS) | | | |
| | Keine Studie vorgelegt. | | |
| STEMI (CABG) (Vergleich zu ASS-Monotherapie) | | | |
| | Keine Studie vorgelegt. | | |
| 1: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. ASS: Acetylsalicylsäure, CABG: aortokoronare Bypassoperation, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, PCI: perkutane Koronarintervention, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | | |

Tabelle 3: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich

| Indikation Studie | Studienkategorie | | |
|--|--|--|-----------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ¹ (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) |
| IA/NSTEMI (Vergleich zu Clopidogrel + ASS) | | | |
| | Keine Studie vorgelegt. | | |
| STEMI (medikamentös) (Vergleich zu Clopidogrel + ASS) | | | |
| | Keine Studie vorgelegt. | | |
| STEMI (PCI) (Vergleich zu Prasugrel + ASS) | | | |
| D5130C05262 (PLATO) Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS | ja | ja | nein |
| TRITON-TIMI 36 (TRITON) Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS | nein | nein | ja |
| STEMI (CABG) (Vergleich zu ASS-Monotherapie) | | | |
| | Keine Studie vorgelegt. | | |
| 1: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. ASS: Acetylsalicylsäure, CABG: aortokoronare Bypassoperation, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, PCI: perkutane Koronarintervention, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, vs.: versus | | | |

Für die Bewertung von Ticagrelor bei Patienten mit IA/NSTEMI wurde ein RCT (PLATO) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum direkten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS vorgelegt. Zum indirekten Vergleich wurden keine Studien vorgelegt.

Für die Bewertung von Ticagrelor bei STEMI bei medikamentös behandelten Patienten wäre ein RCT (PLATO) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum direkten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS verfügbar gewesen. Es wurden aber keine adäquaten Daten vorgelegt (keine separaten Analysen für diese Indikation). Zum indirekten Vergleich wurden keine Studien vorgelegt.

Für die Bewertung von Ticagrelor bei STEMI bei Patienten mit PCI wurden 2 RCT (PLATO und TRITON) zum indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS vorgelegt. Zum direkten Vergleich wurden keine Studien vorgelegt.

Für die Bewertung von Ticagrelor bei STEMI bei Patienten mit CABG wurden überhaupt keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorgelegt, weder zum direkten noch zum indirekten Vergleich.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

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

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für direkte und indirekte Vergleiche

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^{1,2} |
|--|----------------------------------|---|--|--|---|---|
| Ticagrelor: PLATO | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Männer und Frauen, die auf Grund eines AKS (IA/ NSTEMI, STEMI) hospitalisiert wurden | Ticagrelor+ASS (n=4725) ³ Clopidogrel+ASS (n=4751) ³ Ticagrelor+ASS (n=3145) ⁴ Clopidogrel+ASS (n=3162) ⁴ | Akutaufnahme ohne Run-in Beobachtungszeit 6–12 Monate | 43 Länder weltweit (inkl. Deutschland) Oktober 2006 – Juli 2008 | Primär: Kombiniertes Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) Sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutungsereignisse, unerwünschte Ereignisse |
| Prasugrel: TRITON | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Männer und Frauen mit moderater bis Hochrisiko-IA/ NSTEMI oder STEMI; geplante Durchführung einer PCI | Prasugrel + ASS (n=1452) ⁵ Clopidogrel+ASS (n=1414) ⁵ | Beobachtungszeit 6–15 Monate | 30 Länder weltweit (inkl. Deutschland) November 2004 – Juli 2007 | Primär: Kombiniertes Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) Sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, unerwünschte Ereignisse |
| <p>1: Jeweils bezogen auf die relevanten Indikationen pro Fragestellung (IA/NSTEMI, STEMI [PCI]) sowie auf die ≤ 150 mg-Population für Ticagrelor bzw. die Zulassungspopulation für Prasugrel.</p> <p>2: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>3: IA/NSTEMI, ≤ 150 mg-Population.</p> <p>4: STEMI (PCI), ≤ 150 mg-Population.</p> <p>5: STEMI (PCI), Zulassungspopulation.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, PCI: perkutane Koronarintervention, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, TIA: transitorisch ischämische Attacke</p> | | | | | | |

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten und indirekten Vergleich

| Studie | Ticagrelor- bzw. Prasugrel-Arm | Clopidogrel-Arm |
|-----------------------------|--|---|
| Ticagrelor: PLATO | Ticagrelor (180 mg AD ¹ , dann 2x90 mg ED), ASS ED: 75–100 mg bzw. 325 mg ≤ 6 Monate nach Stentimplantation möglich | Clopidogrel (300 mg AD ² , dann 75 mg ED), ASS ED: 75–100 mg bzw. 325 mg ≤ 6 Monate nach Stentimplantation möglich |
| Prasugrel: TRITON | Prasugrel (60 mg AD, dann 10 mg ED), ASS ED: 75–325 mg, 75-162 mg empfohlen | Clopidogrel (300 mg AD, dann 75 mg ED), ASS ED: 75–325 mg, 75–162 mg empfohlen |

1: Zusätzliche AD von 90 mg bei PCI >24 h nach Randomisierung möglich.
2: Zusätzliche AD von 300 mg bei PCI möglich.
AD: Aufsättigungsdosis, ASS: Acetylsalicylsäure, ED: Erhaltungsdosis, PCI: perkutane Koronarintervention, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Nutzenbewertung basiert auf den beiden Studien PLATO und TRITON. PLATO wird hierbei zur Bewertung von Ticagrelor + ASS im direkten Vergleich mit Clopidogrel + ASS bei IA/NSTEMI herangezogen. Die Bewertung von Ticagrelor + ASS im indirekten Vergleich mit Prasugrel + ASS bei STEMI (PCI) erfolgt anhand beider Studien, PLATO und TRITON, über den Brückenkomparator Clopidogrel + ASS.

Beide Studien waren randomisiert, kontrolliert, doppelblind und schlossen erwachsene Patienten mit einem AKS ein, wobei TRITON nur Patienten berücksichtigte, welche eine PCI erhalten sollten. Beide Studien waren aktivkontrollierte Langzeitstudien (Studiendauer zwischen 6 und 12 [PLATO] bzw. 15 [TRITON] Monate). In den jeweiligen für diese Bewertung relevanten Populationen ergab sich für PLATO eine Teilnehmerzahl von ca. 4700 Patienten (IA/NSTEMI, ≤ 150 mg-Population) bzw. ca. 3100 Patienten (STEMI [PCI], ≤ 150 mg-Population) pro Behandlungsarm. In TRITON wurden in jedem Therapiearm ca. 1400 Patienten mit einem STEMI (PCI) in der Zulassungspopulation behandelt. Die primären und sekundären Zielkriterien waren mit dem Schwerpunkt auf kardiovaskuläre Ereignisse und Blutungen in den beiden Studien ähnlich. In beiden Fällen war der primäre Endpunkt eine Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall.

In PLATO kamen nach einer Aufsättigungsdosis von 180 mg Ticagrelor bzw. 300 mg Clopidogrel Erhaltungsdosierungen von 2x90 mg Ticagrelor bzw. 75 mg Clopidogrel zum Einsatz. Die ASS-Begleittherapie erfolgte mit einer Erhaltungsdosis von 75 bis 100 mg. Allerdings ermöglichte das Studiendesign auch höhere Aufsättigungsdosierungen für Ticagrelor und Clopidogrel (zusätzliche 90 bzw. 300 mg), was an bestimmte Voraussetzungen geknüpft war, sowie eine Erhaltungsdosis für ASS von bis zu 325 mg.

TRITON verglich Prasugrel und Clopidogrel in Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen von 60/10 mg bzw. 300/75 mg. Die ASS-Begleittherapie erfolgte nach Aufsättigung mit einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 75 bis 162 mg.

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für den direkten und indirekten Vergleich

| Studie Gruppe | N ¹ | Alter (Jahre) | Geschlecht w / m (%) | Kaukasier / andere (%) |
|--|----------------|------------------|-------------------------|------------------------|
| IA/NSTEMI (direkter Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS) | | | | |
| PLATO ² | | | | |
| Ticagrelor | 4725 | 63,9 | 32 / 68 | 93 / 7 |
| Clopidogrel | 4751 | 64,1 | 32 / 68 | 93 / 7 |
| STEMI (PCI) (indirekter Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS) | | | | |
| PLATO ³ | | | | |
| Ticagrelor | 3145 | 59,3 | 24 / 76 | 92 / 8 |
| Clopidogrel | 3162 | 59,4 | 22 / 78 | 91 / 9 |
| TRITON ⁴ | | | | |
| Prasugrel | 1452 | 56,5 | 16 / 84 | - |
| Clopidogrel | 1414 | 56,7 | 19 / 81 | - |
| 1: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population). 2: IA/NSTEMI, ≤ 150 mg-Population. 3: STEMI (PCI), ≤ 150 mg-Population. 4: STEMI (PCI), Zulassungspopulation. ASS: Acetylsalicylsäure, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, ITT: Intention-to-treat, PCI: Perkutane Koronarintervention, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | | | |

Innerhalb der Einzelstudien ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Patienten waren im Mittel 57 bis 64 Jahre alt, für IA/NSTEMI älter als für STEMI (PCI) und in beiden Studien wurden deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen (68 % bis 84 %).

Tabelle 7 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten und indirekten Vergleich

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungs- potenzial auf Studienebene |
|---|--|------------------------------------|-------------|-------------------------|---|--|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| PLATO | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| TRITON | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.2.1.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1.3, 2.7.2.3.2, 2.7.2.3.3, 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.4):

- Mortalität (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität)
- Morbidität
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Schwere Blutungsereignisse
 - Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse
 - Dyspnoe
 - Bradykardie
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 9 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten und indirekten Vergleich

| Studie | Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) | Gesamtmortalität | Kardiovaskuläre Mortalität | Myokardinfarkt | Schlaganfall | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Schwere Blutungsereignisse ¹ | Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse ¹ | Dyspnoe | Bradykardie |
|---|---|------------------|----------------------------|----------------|--------------|------------------------------------|-------------------------|--|--|---|---|---------|-------------|
| PLATO | ja | ja | ja | ja | ja | nein ² | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| TRITON | ja | ja | ja | ja | ja | k.A. | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein |
| <p>1: Endpunkte konnten trotz prinzipieller Datenverfügbarkeit nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.4 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>2: Für PLATO wurden im Dossier aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von Patienten in der Auswertung keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität präsentiert. Daher kann dieser Endpunkt im Folgenden nicht bewertet werden.</p> <p>k. A.: keine Angabe im Dossier, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten und indirekten Vergleich

| Studie | Endpunkt | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------------------|---|------------------|----------------------------|----------------|--------------|------------------------------------|-------------------------|---|---|----------------------------|---|----------------|----------------|--|
| | Studien- ebene | Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) | Gesamtmortalität | Kardiovaskuläre Mortalität | Myokardinfarkt | Schlaganfall | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Schwere Blutungsereignisse | Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | Dyspnoe | Bradykardie | |
| PLATO | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | - ¹ | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | |
| TRITON | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | - ¹ | niedrig | niedrig | niedrig | - ¹ | - ¹ | - ¹ | - ¹ | |

1: Zielgröße wurde nicht erhoben / (adäquat) berichtet, zur Begründung siehe Tabelle 8 bzw. Abschnitt 2.7.2.4.4 der vorliegenden Dossierbewertung.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Bis auf die nicht interpretierbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für den direkten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS bei IA/NSTEMI insgesamt von einer guten und ausgewogenen Endpunktverfügbarkeit ausgegangen werden. Die Endpunktauswahl stimmt weitgehend mit der des pU überein. Für die vorliegende Bewertung erfolgte jedoch eine Fokussierung aus Gründen der Patientenrelevanz, der Validität der Endpunkte sowie der Datenverfügbarkeit zu den als relevant erachteten Populationen. Limitationen ergaben sich zudem für den indirekten Vergleich, da hier teilweise – insbesondere zu Blutungsereignissen – adäquat interpretierbare Daten fehlten.

Für alle Endpunkte mit verwertbaren Daten lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1.3, 2.7.2.3.3, 2.7.2.3.4, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.4.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1 Ergebnisse zur Indikation IA/NSTEMI

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit IA/NSTEMI zusammen. Die Daten entsprechen den seitens des pU vorgelegten Daten und wurden teils ergänzt um eigene Berechnungen von relativen Risiken, wo diese im Dossier nicht angegeben waren (mit Fußnoten gekennzeichnet).

Tabelle 10: IA/NSTEMI: direkter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS, alle Endpunkte (PLATO, ≤ 150 mg-Population)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | |
|--|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Gesamt N | Ereignisse N (KM%) | Hazard Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
| Mortalität | | | | | | |
| Gesamtmortalität | 4725 | 165 (3,8 %) | 4751 | 226 (5,3 %) | 0,73 [0,60; 0,89] | 0,0022 |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 4725 | 137 (3,1 %) | 4751 | 197 (4,6 %) | 0,70 [0,56; 0,87] | 0,0012 |
| Morbidität | | | | | | |
| Kombinations- endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) | 4725 | 397 (8,9 %) | 4751 | 491 (11,2 %) | 0,81 [0,71; 0,92] | 0,0015 |
| Myokardinfarkt | 4725 | 260 (5,9 %) | 4751 | 307 (7,0 %) | 0,85 [0,72; 1,00] | 0,0473 |
| Schlaganfall | 4725 | 58 (1,3 %) | 4751 | 58 (1,4 %) | 1,00 [0,70; 1,44] | 0,9914 |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: IA/NSTEMI: direkter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS, alle Endpunkte (PLATO, ≤ 150 mg-Population) (Fortsetzung)

| | Ticagrelor + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Ticagrelor vs. Clopidogrel | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM %) | Gesamt N | Ereignisse N (KM %) | Hazard Ratio [95 %-KI] | p-Wert |
| Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | | |
| Schwere Blutungsereignisse | 4725 | 558 (13,0 %) | 4751 | 529 (12,3 %) | 1,07 [0,95; 1,20] | 0,2742 |
| Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | 4725 | 285 (6,6 %) | 4751 | 264 (6,2 %) | 1,09 [0,93; 1,29] | 0,2891 |
| | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen (%) | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] | p-Wert |
| Dyspnoe | 4725 | 662 (14,0 %) | 4751 | 368 (7,7 %) | 0,55 [0,49; 0,62] ¹ | <0,001 |
| Bradykardie | 4725 | 206 (4,4 %) | 4751 | 164 (3,5 %) | 0,79 [0,65; 0,97] ¹ | 0,02 |
| UE | 4725 | 3418 (72,3 %) | 4751 | 3258 (68,6 %) | 0,95 [0,92; 0,97] ¹ | <0,001 |
| SUE | 4725 | 929 (19,7 %) | 4751 | 941 (19,8 %) | 1,01 [0,93; 1,09] ¹ | 0,88 |
| Abbruch wegen UE | 4725 | 389 (8,2 %) | 4751 | 273 (5,7 %) | 0,70 [0,60; 0,81] ¹ | <0,001 |
| 1: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Clopidogrel / Ticagrelor (umgedrehte Effektrichtung, um nachfolgend die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu erleichtern, siehe Abschnitt 2.5.1). ASS: Acetylsalicylsäure, IA/NSTEMI: Instabile Angina Pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | |

Wegen der besonderen Güte und der ausreichenden Größe der PLATO-Studie konnten aus den Daten Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die besondere Güte und damit die Aussagekraft abschwächen. Hierauf wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Mortalität

Unter einer Behandlung mit Ticagrelor + ASS verstarben weniger Patienten als unter einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor. Die allermeisten Todesfälle waren kardiovaskulärer Ursache und der Vorteil ergab sich somit hauptsächlich durch eine geringere Rate kardiovaskulär bedingter Todesfälle. Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Gesamtmortalität und die

kardiovaskuläre Mortalität. Die Einschätzung zur kardiovaskulären Mortalität entspricht der des pU. Für die Gesamtmortalität wurde seitens des pU nur ein Hinweis auf (statt eines Belegs für) einen Zusatznutzen abgeleitet, da die Gesamtmortalität einen sekundären Endpunkt der PLATO-Studie darstellte.

Morbidität

Der Anteil von Patienten, die einen Myokardinfarkt bzw. ein Ereignis des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall erlitten, war unter Ticagrelor + ASS niedriger als unter Clopidogrel + ASS. Es zeigte sich für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor.

Aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts Myokardinfarkt (Einschluss von Myokardinfarkten, die allein aufgrund von Enzymveränderungen diagnostiziert wurden) erfolgte eine Herabstufung der Aussagekraft des Nachweises (von Beleg zu Hinweis). Daher gibt es für den Endpunkt Myokardinfarkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet hat (auch für den kombinierten Endpunkt).

Das Ergebnis des kombinierten Endpunkts wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sich bei den beiden Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt bereits alleine ein Vorteil zeigte und bezüglich der dritten Komponente Schlaganfall auch numerisch praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand.

Der Anteil von Patienten, bei denen im Verlauf der Studie ein Schlaganfall diagnostiziert wurde, unterschied sich zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS nicht maßgeblich. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Schlaganfall ist nicht belegt. Diese Einschätzung entspricht der des pU, welcher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitete.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Der Anteil von Patienten mit schweren Blutungen, lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich zwischen Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS nicht maßgeblich. Das jeweilige Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein größerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt. Diese Einschätzung entspricht weitgehend der des pU, welcher zu Blutungen keine zusammenfassende Aussage machte, aber ebenfalls keinen Unterschied beschrieb und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitete.

Unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie Dyspnoe und Bradykardie traten bei den mit Ticagrelor + ASS behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Clopidogrel + ASS erhielten. Es zeigte sich für alle 4 Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden für Dyspnoe und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Bradykardie ergibt sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Beleg für einen größeren Schaden (siehe auch Tabelle 32 in Anhang A). Die Einschätzung zu Nebenwirkungen weicht von der des pU ab, der jeweils einen Hinweis auf (statt eines Belegs für) ein häufigeres Auftreten der genannten Ereignisse unter Ticagrelor ableitete (zu Bradykardie wurde keine explizite Aussage getroffen).

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen des direkten Vergleichs IA/NSTEMI befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1 sowie 4.3.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zur Indikation STEMI (medikamentös)

Für diesen Vergleich wäre ein Heranziehen der PLATO-Studie möglich gewesen. Hierzu hätte der pU jedoch separate Ergebnisse zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Clopidogrel + ASS bei Patienten mit STEMI (medikamentös) vorlegen müssen. In der PLATO-Studie wurden auch Patienten untersucht, die nach einem STEMI medikamentös behandelt wurden. Seitens des pU wurden jedoch keine separaten Ergebnisse für STEMI (medikamentös) vorgelegt. Dem Vorgehen des pU – für diese Gruppe eine Interaktionstestung heranzuziehen, für die sich keine relevante Effektmodifikation zeigte („Geplante Behandlungsstrategie bei Randomisierung [invasiv vs. non-invasiv]“) – kann seitens des Instituts nicht gefolgt werden. Es fehlen stratifizierte Daten, deren Notwendigkeit sich daraus ergibt, dass es sich um eine der zu bewertenden Indikationen handelt, für die der Zusatznutzen generell auf Basis separater Daten bewertet werden muss, auch zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation. Soll ein Interaktionstest im Ausnahmefall hierzu hinreichend sichere Aussagen zur Effektübertragung liefern, so ist zumindest die Ausgewogenheit der im Interaktionstest verglichenen Populationsgrößen zu fordern, was für den o.g. Interaktionstest jedoch nicht erfüllt ist (deutlich kleinerer Anteil der Population STEMI [medikamentös]). Deutlich unterschiedliche Populationsgrößen verringern darüber hinaus die Power eines statistischen Interaktionstests, so dass ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für einen solchen Test in seiner Bedeutung zunehmend unklar bleibt.

Ein Zusatznutzen von Ticagrelor bezüglich der Indikation STEMI (medikamentös) ist nicht belegt. Diese Bewertung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher einen Zusatznutzen für diese – seinerseits als Subgruppe angesehene – Population ableitete.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen des direkten Vergleichs STEMI (medikamentös) befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.2 sowie 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.4 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ergebnisse zur Indikation STEMI (PCI)

Tabelle 11 stellt die Ergebnisse der Einzelstudien zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Clopidogrel + ASS (PLATO) und Prasugrel + ASS mit Clopidogrel + ASS (TRITON) bei Patienten mit STEMI (PCI) dar. Die Ergebnisse zum daraus abgeleiteten indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 11: STEMI (PCI): Ergebnisse der PLATO- und der TRITON-Studie, alle Endpunkte (PLATO: ≤ 150 mg-Population, TRITON: Zulassungspopulation)

| | Ticagrelor + ASS bzw. Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Ticagrelor bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel |
|---|--|------------------------|-------------------|------------------------|---|
| | Gesamt N | Ereignisse N (KM %) | Gesamt N | Ereignisse N (KM %) | Hazard Ratio [95 %-KI] |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 93 (3,1 %)¹ | 3162 | 135 (4,5 %)¹ | 0,69 [0,53; 0,90] |
| TRITON (P vs. C) | 1452 | 24 (1,7 %) | 1414 | 34 (2,4 %) | 0,69 [0,41; 1,16] |
| Kardiovaskuläre Mortalität | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 84 (2,8 %)¹ | 3162 | 116 (3,9 %)¹ | 0,73 [0,55; 0,96] |
| TRITON (P vs. C) | 1452 | 20 (1,4 %) | 1414 | 26 (1,8 %) | 0,75 [0,42; 1,34] |
| Morbidität | | | | | |
| Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 182 (6,2 %)¹ | 3162 | 252 (8,5 %)¹ | 0,72 [0,60; 0,87] |
| TRITON (P vs. C) | 1452 | 117 (8,1 %) | 1414 | 152 (10,8 %) | 0,74 [0,58; 0,94] |
| Myokardinfarkt | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 96 (3,3 %) | 3162 | 140 (4,8 %) | 0,68 [0,53; 0,89] |
| TRITON (P vs. C) | 1452 | 90 (6,2 %) | 1414 | 124 (8,8 %) | 0,70 [0,53; 0,92] |
| Schlaganfall | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 36 (1,3 %)¹ | 3162 | 24 (0,8 %) | 1,51 [0,90; 2,53] |
| TRITON (P vs. C) | 1452 | 13 (0,9 %) | 1414 | 12 (0,9 %) | 1,05 [0,48; 2,30] |
| Gesundheits- bezogene Lebensqualität | | | | | |
| Keine verwertbaren Daten verfügbar. | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| Schwere Blutungsereignisse | Keine adäquaten Daten verfügbar. | | | | |
| Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | Keine adäquaten Daten verfügbar. | | | | |
| Dyspnoe | Keine Daten verfügbar. | | | | |
| Bradykardie | Keine Daten verfügbar. | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: STEMI (PCI): Ergebnisse der PLATO- und der TRITON-Studie, alle Endpunkte (PLATO: ≤ 150 mg-Population, TRITON: Zulassungspopulation) (Fortsetzung)

| | Ticagrelor + ASS bzw. Prasugrel + ASS | | Clopidogrel + ASS | | Ticagrelor bzw. Prasugrel vs. Clopidogrel |
|---|--|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------|---|
| | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen (%) | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen (%) | Odds Ratio [95 %-KI] |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 2303 (73,2 %) | 3162 | 2206 (69,8 %) | 1,19 [1,07; 1,33] |
| TRITON (P vs. C) | 1434 | 1148 (80,1 %) | 1396 | 1108 (79,4 %) | 1,04 [0,87; 1,25] |
| SUE | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 624 (19,8 %) | 3162 | 615 (19,4 %) | 1,03 [0,91; 1,17] |
| TRITON (P vs. C) | 1434 | 336 (23,4 %) | 1396 ² | 320 (22,9 %) | 1,03 [0,86; 1,23] |
| Abbruch wegen UE | | | | | |
| PLATO (T vs. C) | 3145 | 150 (4,8 %) | 3162 | 124 (3,9 %) | 1,23 [0,96; 1,57] |
| TRITON (P vs. C) | 1434 | 82 (5,7 %) | 1396 | 69 (4,9 %) | 1,17 [0,84; 1,62] |
| 1: Prozentzahl aus Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers entnommen, da in Abschnitt 4.3.2.1.3 falsch angegeben. 2: Patientenzahl aus Veröffentlichung zur TRITON-Studie ergänzt, da in Modul 4 falsch angegeben. ASS: Acetylsalicylsäure, C: Clopidogrel, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier (Berechnung zum Zeitpunkt 360 Tage), PCI: perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Ticagrelor, UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Tabelle 12: STEMI (PCI): indirekter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS, alle Endpunkte (PLATO: ≤ 150 mg-Population, TRITON: Zulassungspopulation)

| | Hazard Ratio [95 %-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel | Hazard Ratio [95 %-KI] Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Hazard Ratio [95 %-KI] Ticagrelor vs. Prasugrel |
|---|--|---|---|
| Mortalität | | | |
| Gesamt mortalität | 0,69 [0,53; 0,90] | 0,69 [0,41; 1,16] | 1,00 [0,56; 1,79] |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 0,73 [0,55; 0,96] | 0,75 [0,42; 1,34] | 0,97 [0,51; 1,85] |
| Morbidität | | | |
| Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) | 0,72 [0,60; 0,87] | 0,74 [0,58; 0,94] | 0,97 [0,72; 1,32] |
| Myokardinfarkt | 0,68 [0,53; 0,89] | 0,70 [0,53; 0,92] | 0,97 [0,67; 1,42] |
| Schlaganfall | 1,51 [0,90; 2,53] | 1,05 [0,48; 2,30] | 1,44 [0,56; 3,68] |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 12: STEMI (PCI): indirekter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS, alle Endpunkte (PLATO: ≤ 150 mg-Population, TRITON: Zulassungspopulation)
(Fortsetzung)

| Nebenwirkungen | | | |
|--|--|---|--|
| Schwere Blutungsereignisse | Keine adäquaten Daten verfügbar. | | |
| Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | Keine adäquaten Daten verfügbar. | | |
| Dyspnoe | Keine Daten verfügbar. | | |
| Bradykardie | Keine Daten verfügbar. | | |
| | Odds Ratio [95 %-KI] Ticagrelor vs. Clopidogrel | Odds Ratio [95 %-KI] Prasugrel vs. Clopidogrel | Indirekter Vergleich: Odds Ratio [95 %-KI] Ticagrelor vs. Prasugrel |
| UE | 1,19 [1,07; 1,33] | 1,04 [0,87; 1,25] | 1,14 [0,93; 1,41] |
| SUE | 1,03 [0,91; 1,17] | 1,03 [0,86; 1,23] | 1,00 [0,80; 1,24] |
| Abbruch wegen UE | 1,23 [0,96; 1,57] | 1,17 [0,84; 1,62] | 1,05 [0,70; 1,58] |
| ASS: Acetylsalicylsäure, KI: Konfidenzintervall, PCI: perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis | | | |

Das Verzerrungspotenzial war bei beiden Studien sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Aufgrund des indirekten Vergleichs war die Aussagekraft der Nachweise jedoch verringert.

Mortalität

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien PLATO und TRITON für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der keine expliziten Aussagen ableitete, sondern beschrieb, dass in diesen Endpunkten kein Unterschied gezeigt wurde.

Morbidität

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs für die 3 Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall und den kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall) war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis zum kombinierten Endpunkt wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sich bei den Einzelkomponenten auch alleine jeweils kein Vorteil zeigte. Ein Zusatznutzen für Myokardinfarkt und Schlaganfall ist nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der keine expliziten Aussagen ableitete, sondern beschrieb, dass in diesen Endpunkten kein Unterschied gezeigt wurde.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die beobachteten Effekte zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschieden sich zwischen den Studien PLATO und TRITON nicht maßgeblich. Das Ergebnis des indirekten Vergleichs für alle 3 Endpunkte war nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden ist nicht belegt. Diese Einschätzung entspricht der des pU, welcher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitete. Für andere unerwünschte Ereignisse ergaben sich Limitationen in der Endpunktverfügbarkeit. Insbesondere zu Blutungsereignissen (schwere Blutungen, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen) lagen keine adäquaten Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden nicht belegt. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis einer speziellen Operationalisierung (CABG-bezogene schwere Blutungsereignisse) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor ableitete. Die hierzu vorgelegten Daten wurden in der vorliegenden Bewertung begründet ausgeschlossen (siehe auch Abschnitte 2.7.2.3.4 und 2.7.2.4.4).

Zusammenfassende Einschätzung

Zusammenfassend weichen die oben beschriebenen Einschätzungen zu den Resultaten des indirekten Vergleichs in den meisten Fällen nicht maßgeblich von denen des pU ab. Allerdings ergibt sich eine erhebliche Abweichung dadurch, dass der pU diese Analysen nur ergänzend präsentierte und seine Einschätzung primär auf Basis der PLATO-Studie vornahm (Vergleich mit Clopidogrel + ASS). Er begründete dies hauptsächlich mit den Limitationen des indirekten Vergleichs und dem in Anspruch genommenen Gesamtzusatznutzen für das Therapiefeld AKS insgesamt. Darüber hinaus zieht der pU ein Endpunktergebnis aus dem indirekten Vergleich (CABG-bezogene schwere Blutungsereignisse) heran, welches vom Institut begründet ausgeschlossen wurde.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen des indirekten Vergleichs für STEMI (PCI) befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.2.1.3.13 sowie 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.4 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.4 Ergebnisse zur Indikation STEMI (CABG)

Zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit einer ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI (CABG) wurde keine Studie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ticagrelor bezüglich dieser Indikation ist somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher zwar keinen Zusatznutzen für diese Population ableitete, sie jedoch lediglich als Subgruppe betrachtete und einen Gesamtzusatznutzen für das Therapiefeld AKS auf Basis der PLATO-Studie in Anspruch nahm.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen des direkten Vergleichs STEMI (CABG) befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.2 sowie 4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1.1, 2.7.2.3.4 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Indikation auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen, dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A erläutert.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 IA/NSTEMI

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab Belege für / Hinweise auf einen Zusatznutzen und einen größeren Schaden von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel im direkten Vergleich für IA/NSTEMI. Es erfolgte eine Einschätzung zum Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 13 zu entnehmen ist.

Tabelle 13: IA/NSTEMI: Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ¹ | Ableitung des Ausmaßes ² |
|----------------------------|---|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | HR 0,73 [0,60; 0,89] 3,8 % vs. 5,3 % p = 0,0022 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,85 \leq KI_0 < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Kardiovaskuläre Mortalität | HR 0,70 [0,56; 0,87] 3,1 % vs. 4,6 % p = 0,0012 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,85 \leq KI_0 < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Morbidität | | |
| Myokardinfarkt | HR 0,85 [0,72; 1,00 ³] 5,9 % vs. 7,0 % p = 0,0473 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Schlaganfall | HR 1,00 [0,70; 1,44] 1,3 % vs. 1,4 % p = 0,9914 | Zusatznutzen nicht belegt. |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: IA/NSTEMI: Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Ticagrelor vs. Clopidogrel / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ¹ | Ableitung des Ausmaßes ² |
|---|---|---|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Nebenwirkungen | | |
| Schwere Blutungsereignisse | HR 1,07 [0,95; 1,20] 13,0 % vs. 12,3 % p = 0,2742 | Größerer Schaden nicht belegt. |
| Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse | HR 1,09 [0,93; 1,29] 6,6 % vs. 6,2 % p = 0,2891 | Größerer Schaden nicht belegt. |
| Dyspnoe | RR ⁴ 0,55 [0,49; 0,62] 14,0 % vs. 7,7 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Bradykardie | RR ⁴ 0,79 [0,65; 0,97] 4,4 % vs. 3,5 % p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ Größerer Schaden nicht belegt. ⁵ |
| UE | RR ⁴ 0,95 [0,92; 0,97] 72,3 % vs. 68,6 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ Größerer Schaden nicht belegt. ⁵ |
| SUE | RR ⁴ 1,01 [0,93; 1,09] 19,7 % vs. 19,8 % p = 0,88 | Größerer Schaden nicht belegt. |
| Abbruch wegen UE | RR ⁴ 0,70 [0,60; 0,81] 8,2 % vs. 5,7 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Größerer Schaden, Ausmaß: gering |
| <p>1: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>2: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀); siehe auch Tabelle 32 in Anhang A.</p> <p>3: Da p-Wert < 0,05 wird von einer nicht gerundeten Konfidenzintervallgrenze < 1 ausgegangen.</p> <p>4: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Clopidogrel / Ticagrelor (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zu ermöglichen).</p> <p>5: Da obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt, siehe auch Tabelle 32 in Anhang A.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure, HR: Hazard Ratio, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> | | |

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen (Ausmaß erheblich, beträchtlich, gering oder nicht quantifizierbar), ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: IA/NSTEMI: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

| Zusatznutzen | Größerer Schaden |
|--|---|
| Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Überlebensdauer: Gesamtmortalität) | Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (unerwünschte Ereignisse: Dyspnoe) |
| Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Überlebensdauer: kardiovaskuläre Mortalität) | Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (unerwünschte Ereignisse: Abbruch wegen UE) |
| Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (schwerwiegende Folgekomplikationen: Myokardinfarkt) | |
| IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, UE: unerwünschtes Ereignis | |

Es verbleiben positive und negative Ergebnisse ähnlicher Ergebnissicherheit. Sowohl auf Seiten des Zusatznutzens als auch auf Seiten des größeren Schadens wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Ein etwaiges Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite erscheint jedoch nicht angemessen. Begründet wird dies durch die sehr unterschiedliche Schwere der gegenüberstehenden Endpunktkategorien „Überlebensdauer“ und „nicht schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen“.

Zusammenfassend gibt es einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS für die Indikation IA/NSTEMI.

2.5.2 STEMI (medikamentös): Direkter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, fehlten zu dieser Fragestellung heranziehbare Daten. Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens sind daher nicht zu treffen.

Der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS für die Indikation STEMI (medikamentös) ist nicht belegt.

2.5.3 STEMI (PCI): Indirekter Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS

Anhand der in Abschnitt 2.4.3 präsentierten Datenlage ist ein Zusatznutzen / größerer Schaden von Ticagrelor im indirekten Vergleich mit Prasugrel bei STEMI (PCI) für die dargestellten Endpunkte nicht belegt. Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens sind daher nicht zu treffen.

Tabelle 15 liefert einen Überblick über die Ergebnisse und deren Bewertung.

Tabelle 15: STEMI (PCI): Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkte | Effektschätzer [95 %-KI] / Wahrscheinlichkeit ¹ | Ableitung des Ausmaßes |
|---|---|--------------------------------|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | HR 1,00 [0,56; 1,79] | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Kardiovaskuläre Mortalität | HR 0,97 [0,51; 1,85] | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| Myokardinfarkt | HR 0,97 [0,67; 1,42] | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Schlaganfall | HR 1,44 [0,56; 3,68] | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| | Keine verwertbaren Daten verfügbar. | Zusatznutzen nicht belegt. |
| Nebenwirkungen | | |
| UE | OR 1,14 [0,93; 1,41] | Größerer Schaden nicht belegt. |
| SUE | OR 1,00 [0,80; 1,24] | Größerer Schaden nicht belegt. |
| Abbruch wegen UE | OR 1,05 [0,70; 1,58] | Größerer Schaden nicht belegt. |
| 1: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. ASS: Acetylsalicylsäure, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PCI: perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prasugrel + ASS für die Indikation STEMI (PCI) nicht belegt.

2.5.4 STEMI (CABG): Vergleich von Ticagrelor + ASS vs. ASS-Monotherapie

Wie in Abschnitt 2.4.4 beschrieben, fehlten zu dieser Fragestellung heranziehbare Daten. Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens sind daher nicht zu treffen.

Der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS-Monotherapie für die Indikation STEMI (CABG) ist nicht belegt.

2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Ticagrelor ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Überblick über das Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 16: Ticagrelor: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet von Ticagrelor (in Kombination mit ASS), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|------------------------------------|--|
| Instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI) | Clopidogrel in Kombination mit ASS | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentös behandelten Patienten | Clopidogrel in Kombination mit ASS | Zusatznutzen nicht belegt |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde | Prasugrel in Kombination mit ASS | Zusatznutzen nicht belegt |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde | ASS-Monotherapie | Zusatznutzen nicht belegt |
| ASS: Acetylsalicylsäure, CABG: aortokoronare Bypassoperation, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, PCI: perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | |

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte für Ticagrelor einen erheblichen Zusatznutzen für die AKS-Gesamtpopulation als primäre Patientengruppe. Für die seitens des pU nur als Subgruppen angesehenen Populationen IA/NSTEMI, STEMI (gesamt) sowie STEMI (PCI) und STEMI (medikamentös) wurde seitens des pU analog ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet. Für STEMI (CABG) lautete die Aussage des pU „nicht bewertet“.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4 Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

PLATO

Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y₁₂ receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 2010; 44(3): 524-537.

AstraZeneca. EMEA/H/C/1241: Ticagrelor tablets; additional PLATO subgroup analysis on overall PLATO UA/NSTEMI and STEMI subgroups and ASA \leq 150mg cohort for the German Value Dossier [unveröffentlicht]. 2011.

AstraZeneca. 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]: study no D5130C05262; amended clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2008.

AstraZeneca. 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]: study no D5130C05262; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Bellemain-Appaix AB, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G et al. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19): 1542-1551.

Biondi-Zoccai G, Lotrione M, Agostino P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 150(3): 325-331.

Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711): 283-293.

Cohen M. Expanding the recognition and assessment of bleeding events associated with antiplatelet therapy in primary care. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2): 149-160.

Cowley MJ, Kuritzk L. Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(6): 1477-1490.

Food and Drug Administration. Memorandum: ticagrelor for acute coronary syndromes, NDA 22-433 [online]. 29.06.2010 [Zugriff: 19.08.2011]. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM220192.pdf>.

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6): 672-684.

Huang NS, Master HH, Fusco JA, Park ZH. Ticagrelor: a novel oral antiplatelet agent. *Consult Pharm* 2010; 25(11): 745-755.

James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157(4): 599-605.

James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31(24): 3006-3016.

James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122(11): 1056-1067

Steg PG, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122(21): 2131-2141.

Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30(16): 1964-1977.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1057.

Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376(9749): 1320-1328.

TRITON

Antman EM, Wiviott S, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033.

Biondi-Zoccai G, Lotrione M, Agostino P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 150(3): 325-331.

Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; medical review(s) [online]. 28.04.2008 [Zugriff: 19.08.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm.

Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; summary review [online]. 09.01.2009 [Zugriff: 19.08.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm.

European Medicines Agency. Assessment report for Efient [online]. 2009 [Zugriff: 19.08.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf.

Food and Drug Administration. Questions: prasugrel for ACS [online]. 03.02.2009 [Zugriff: 19.08.2011]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf>.

Freeman MK. Thienopyridine antiplatelet agents: focus on prasugrel. *Consult Pharm* 2010; 25(4): 241-257.

Goodwin MM, Desilets AR, Willett KC. Thienopyridines in acute coronary syndrome. *Ann Pharmacother* 2011; 45(2): 207-217.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag A09-02 [online]. 16.03.2011 [Zugriff: 19.08.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A09-02_Vorbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376(9749): 1312-1319.

Montalescot G, Wiviott S, Braunwald E, Murphy SA, Gibson M, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731.

Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119(21): 2758-2764.

Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2473-2479.

O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8): 678-685.

Pride YB, Wiviott S, Buros J, Zorkun C, Tariq U, Antman EM et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON); Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009; 158(3): e21-e26.

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Murphy SA, Lotan C, Heuer H et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. *Int J Cardiol* 18.11.2010 [Epub ahead of print].

Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, McKinnon RA. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010; 8(8): 1678-1684.

Wiviott S, Antman EM, Gibson M, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152(4): 627-635.

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626-1636.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1353-1363.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 des Dossiers.

Der pU benennt Clopidogrel (+ ASS) als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtanwendungsgebiet AKS. Er begründet dies u. a. mit seiner Interpretation des Zulassungsstatus der verfügbaren Vergleichstherapien sowie mit der Versorgungssituation und Leitlinienlandschaft.

Der pU weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der eine Trennung des Anwendungsgebiets in Krankheitsentitäten / Indikationen vorgenommen hat und hierfür jeweils die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat.

Der Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU kann seitens des Instituts nicht gefolgt werden, insbesondere aufgrund des limitierten Zulassungsstatus von Clopidogrel. Clopidogrel verfügt – entgegen der Einschätzung des pU – nicht über eine Zulassung bei Patienten mit PCI und Stentimplantation beim STEMI. Diese Einschätzung basiert auf einer schriftlichen Anfrage des G-BA an die European Medicines Agency (EMA) [3]. Laut Fachinformation besteht eine Zulassung beim STEMI lediglich für solche Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt [4]. Für die Indikation IA/NSTEMI besteht eine solche Einschränkung nicht. Der pU argumentiert weiter, dass Clopidogrel grundsätzlich für alle Arten des Myokardinfarkts zugelassen sei, und bezieht sich auf eine entsprechende Formulierung in der Fachinformation [4]. Der pU übersieht hierbei, dass sich diese Zulassung auf „wenige Tage bis 35 Tage zurückliegende“ Herzinfarkte und auf eine Monotherapie mit Clopidogrel bezieht, also gerade nicht auf das AKS und nicht auf die duale Plättchenhemmung.

Im Gesamtanwendungsgebiet AKS kann Clopidogrel (+ ASS) somit nur im Rahmen eines IA/NSTEMI oder eines STEMI mit nachfolgender medikamentöser Therapiestrategie zulassungskonform zum Einsatz kommen. Es verbleiben die AKS-Patientenkollektive, welche nach einem STEMI mit einer PCI oder einer CABG behandelt werden. Die hierfür zugelassenen Vergleichstherapien sind Prasugrel (+ ASS; Zulassung für IA/NSTEMI und STEMI, jeweils nur mit PCI) und ASS-Monotherapie (als einzige zugelassen für Patienten mit STEMI und CABG). Für Prasugrel (+ ASS) besteht hierbei – entgegen der Einschätzung des pU – auch eine Zulassung für Patienten ≥ 75 Jahre und < 60 kg, da für diese in der Fachinformation eine Dosisreduktion optioniert wird [5].

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Die vorliegende Bewertung berücksichtigt die nachfolgend benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien und prüft die entsprechende Datenverfügbarkeit im Dossier.

- IA/NSTEMI, zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS.
- STEMI (medikamentös), zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS.
- STEMI (PCI), zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS.
- STEMI (CABG), zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie.

Diese Einteilung entspricht auch der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Kommentar zur verwendeten Methodik

2.7.2.1.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Der pU wählt als Interventionen (Einschlusskriterium E3) Ticagrelor + ASS als zu bewertendes Arzneimittel und Prasugrel + ASS für einen indirekten Vergleich. Der indirekte Vergleich wird jedoch ausschließlich für die Indikation STEMI (PCI) durchgeführt. Diese Einschränkung bildet sich nicht im Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) ab. Dieses Einschlusskriterium umfasst alle Patienten mit AKS. Zudem fehlt neben Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS als weitere Intervention die ASS-Monotherapie, welche als relevante zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population STEMI (CABG) anzusehen ist (siehe Abschnitt 2.7.1). Des Weiteren ergibt sich eine Inkonsistenz zwischen Abschnitt 4.2.1 des Dossiers, welcher bereits die ASS-Dosis, die in der Kombination mit Ticagrelor eingesetzt werden kann, gemäß Zulassungsstatus beschreibt (75–150 mg) und den Einschlusskriterien selbst, welche diese Einschränkung nicht enthalten und auch nicht darauf hinweisen, dass die Intervention gemäß Zulassungsstatus anzuwenden ist.

Die vom pU in den Einschlusskriterien genannte Vergleichsbehandlung (Kriterium E4) entspricht der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Clopidogrel + ASS), nicht jedoch der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus resultiert, dass für Teile der im Einschlusskriterium E1 gewählten Population (AKS gesamt) Clopidogrel keine Zulassung besitzt (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Die unter E5 gewählten und in der Endpunktbeschreibung konkretisierten Endpunkte werden im Dossier als patientenrelevant definiert. Für einige der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz gemäß AM-NutzenV nicht unmittelbar. Dies gilt für die Endpunkte Veränderung der Harnsäure im Serum, Veränderung des Kreatinins im Serum und Ventrikuläre Pausen. Für diese fehlt also eine Begründung für die Patientenrelevanz.

Die gewählte Mindestbeobachtungsdauer von 6 Monaten (Einschlusskriterium E7) ist aus Sicht des Instituts für die vorliegende Bewertung nicht angemessen. Auch Studien kürzerer

Beobachtungsdauer sind im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant. Beim AKS handelt es sich um ein akut auftretendes koronares Krankheitsereignis [6]. Im Rahmen des IQWiG-Abschlussberichts A04-01B zu Clopidogrel + ASS beim AKS ergaben Analysen über den Zeitverlauf Hinweise darauf, dass in der Indikation IA/NSTEMI die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung (bis Tag 90) zurückzuführen war [7]. In der Indikation STEMI lagen überhaupt nur Studien mit einer Beobachtungsdauer von bis zu 1 Monat vor [7]. Dies verdeutlicht die Relevanz der frühen Therapiephase und legt zudem nahe, dass der Einschluss von Studien für eine Bewertung ohne eine Begrenzung des Beobachtungszeitraums erfolgen sollte.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Kriterien für den Studieneinschluss wurden an die in Abschnitt 2.7.1 beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.
- Es fehlt Evidenz für die Bewertung der Population STEMI (CABG), was sich in der Einschätzung zum Zusatznutzen für diese Population widerspiegelt (siehe Abschnitt 2.5).
- Für das Ermitteln von Studien, die aufgrund des Einschlusskriteriums E7 seitens des pU ggf. nicht identifiziert wurden, war eine eigene Recherche bzw. eine Nachselektion der Informationsbeschaffung durch das Institut notwendig (siehe Abschnitt 2.7.2.3 und 2.7.2.4 für die Ergebnisse der Überprüfung des Studienpools).

2.7.2.1.2 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Zum einen beschreibt der pU in diesem Abschnitt die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Zum anderen wird die Methodik zur Ableitung der Beleglage für die Ergebnisse jedes Endpunkts beschrieben. Die dargelegte Methodik legt Kriterien zur Einstufung eines Ergebnisses als Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt fest. Für einen Beleg müsse ein statistisch signifikantes Ergebnis im confirmatorischen Sinn (bezogen auf die individuelle Planung der einzelnen Studien) vorliegen. Anderenfalls sollten statistisch signifikante Ergebnisse als Hinweis gewertet werden. Nicht statistisch signifikante Ergebnisse, die einen numerischen Unterschied (nicht näher spezifiziert) aufweisen, sollten als Anhaltspunkt eingestuft werden.

Dieser Methodik kann das Institut insbesondere aus 2 Gründen nicht folgen. Zum einen findet die Güte der Ergebnisse hinsichtlich des Verzerrungspotenzials keinen Eingang in die Einstufung. Zum anderen ist die Forderung eines auf die individuelle Planung einzelner Studien bezogenen confirmatorischen Nachweises im Kontext der Nutzenbewertung auf Basis einer systematischen Übersicht fragwürdig. Dies hätte z. B. zur Folge, dass für Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE), die selten Eingang in confirmatorische Prüfungen in klinischen Studien finden, regelhaft keine Belege abgeleitet werden könnten. Des Weiteren ist

dem Umstand Rechnung zu tragen, dass die in klinischen Studien, insbesondere Zulassungsstudien, festgelegten primären Endpunkte für den konfirmatorischen Nachweis nicht zwangsläufig deckungsgleich mit den patientenrelevanten Endpunkten sind, welche im Rahmen von Nutzenbewertungen im Fokus stehen. Zudem wird die Ableitung von Anhaltspunkten aus statistisch nicht signifikanten Ergebnissen seitens des Instituts kritisch gesehen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Das Institut wendet zur Ableitung der Beleglage die in den Allgemeinen Methoden [8] beschriebene Verfahrensweise an.

2.7.2.1.3 Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.1 und 4.2.5.2 des Dossiers.

Bei den Ausführungen des pU fehlen die geforderten Angaben dazu, welche Patientencharakteristika dargestellt werden. Es werden lediglich Angaben zu Endpunkten gemacht. Hierbei wird nicht, wie in den Dossievorlagen gefordert, für jeden Endpunkt beschrieben, warum er als patientenrelevant einzustufen ist. Diese Begründung ist insbesondere relevant für die Endpunkte Veränderung der Harnsäure im Serum, Veränderung des Kreatinins im Serum und Ventrikuläre Pausen. Es fehlen konkrete Angaben zur Operationalisierung dieser Endpunkte, welche eine Patientenrelevanz nahelegen könnten. Gleichzeitig wird aber auch nicht darauf hingewiesen, dass es sich potenziell um Surrogatendpunkte handelt. Zudem fehlen Angaben zur Validität von Endpunkten. Diese sind insbesondere für Fragebögen und bei der Verwendung von Surrogatendpunkten gefordert und wären somit zumindest für den EQ-5D und die oben genannten Surrogatendpunkte notwendig gewesen. Auch der kombinierte Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) hätte hinsichtlich seiner Validität diskutiert werden sollen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Aufgrund der fehlenden Angaben zur Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte mussten diese Aspekte im Rahmen der Kommentierung der Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen (Abschnitte 2.7.2.3.4 und 2.7.2.4.4) nochmals geprüft werden. Weitere Konsequenzen sind dort genannt.

2.7.2.1.4 Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Da im Dossier nur 1 Studie pro Substanzvergleich identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen: Das Dossier enthält allgemeine Angaben dazu, welche Methodik zur Erstellung von Sensitivitätsanalysen eingesetzt wurde. Eine genaue Beschreibung der spezifischen Methodik und der spezifischen Gründe für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen findet sich nicht. Im Dossier wurden jedoch auch keine Sensitivitätsanalysen im eigentlichen Sinn (Variation methodischer Faktoren) durchgeführt. Die im Ergebnisteil als Sensitivitätsanalysen bezeichneten Analysen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4 und 4.3.2.1.3.9 des Dossiers) sind vielmehr als Subgruppenanalysen anzusehen, da verschiedene Patientenpopulationen gegenübergestellt wurden.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Das Dossier enthält Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die geforderten Begründungen für die Wahl von Trennpunkten zur Bildung von Subgruppen bei quantitativen Merkmalen fehlen. Darüber hinaus sind auch in den Studien a priori geplante Subgruppenanalysen nicht gekennzeichnet.

Es wird beschrieben, dass Effektmodifikatoren nur für den Kombinationsendpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen und die Gesamtzahl schwerer Blutungen untersucht wurden. Diese Beschränkung auf die beiden primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (laut eingeschlossener Studie) wird mit dem Schutz vor falsch positiven Interaktionen (Problem des multiplen Testens) begründet. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte jedoch nicht auf in den Studien als primär deklarierten Endpunkte beschränkt werden, sondern ist für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll, insbesondere dann, wenn für einzelne Patientengruppen unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Einzelergebnisse zu allen relevanten Endpunkten abgeleitet werden. Das Problem des multiplen Testens ist dabei zwar ggf. zu adressieren, allerdings sollte in diesem Zusammenhang auch auf eine ausreichende statistische Power geachtet werden, Effektmodifikatoren identifizieren zu können.

Indirekte Vergleiche: Das Dossier enthält Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Der dort beschriebene einfache adjustierte indirekte Vergleich mittels frequentistischen Ansatzes ist ausreichend präzise formuliert. Dieser Methodik kann gefolgt werden. Zudem wird in diesem Abschnitt definiert, dass der indirekte Vergleich nur für Patienten mit STEMI (PCI) zum Einsatz kommen soll. Dieser Einschränkung kann ebenfalls gefolgt werden, jedoch steht sie im Widerspruch zu den definierten Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.7.2.1.1).

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.2 Kommentar zur Informationsbeschaffung

2.7.2.2.1 Vorgehen zur Identifikation der Quellen (Modul 2 und 3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.3, 3.1.3, 3.2.5, 3.3.7 und 3.4.5 des Dossiers.

Zwar kann die Vorgehensweise des pU zur Identifikation der Quellen insgesamt als adäquat bewertet werden, aber die Dokumentation des Vorgehens ist nicht ausreichend. So sollten für jede Recherche mindestens die Datenquelle, das Suchdatum und die wichtigsten Suchbegriffe genannt werden, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Diese Schlussfolgerung bezieht sich auf das Vorgehen zur Identifikation der jeweiligen Quellen. Inhaltliche Kritikpunkte an der Quellenauswahl und deren Folgen werden in den Abschnitten 2.7.1, 3.2.1, 3.2.2, 4.2 und 4.3 adressiert.

2.7.2.2.2 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Modul 4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Ticagrelor war eine Studienregistersuche gefordert. Diese wurde seitens des pU im Dossier auch vorgelegt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde am 13. und 14.07.2011 seitens des Instituts eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov und clinicalcalstudyresults.org sowie im Firmenregister der Firma Astra Zeneca (www.astrazenecaclinicaltrials.com) durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Ticagrelor identifiziert.

Da nach Aussagen des pU keine direkt vergleichende Studie zu Ticagrelor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prasugrel vorlag, wurden zur Identifizierung von relevanten Studien zu Prasugrel für einen indirekten Vergleich eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt. Der pU griff dabei vor allem auf die Ergebnisse des IQWiG-Vorberichts zum Projekt A09-02 (Nutzenbewertung von Prasugrel [3]) zurück und führte zusätzlich eigene Recherchen für den Zeitraum nach dem 09.03.2010 (letzte Recherche des Vorberichts) bis zum 29.04.2011 durch. Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche ergab die Prüfung Inkonsistenzen bei der Gesamttrefferzahl (Flowchart: 1602 Treffer; Anhang 4-A: 1702 Treffer; zugehörige RIS-Datei: 1602 Treffer). Darüber hinaus ergab eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für die Studienregistersuche erhebliche Abweichungen für das Studienregister clinicaltrials.gov (Angabe im Dossier: 33 Treffer; Überprüfung durch das Institut am 08.07.2011: 61 Treffer). Diese Abweichung war auch durch den unterschiedlichen Suchzeitpunkt nicht zu erklären. Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Da die Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Prasugrel Mängel aufwies, konnte die Vollständigkeit des Studienpools nicht sicher angenommen werden. Zur Überprüfung wurden folgende Schritte durch das Institut vorgenommen:

- Bibliografische Literaturrecherche: Mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (präzise Boolesche Suche und „related citations“-Funktion in PubMed) wurde die Vollständigkeit der Suche für den angegebenen Zeitraum am 12.07.2011 überprüft und ein Abgleich mit dem vom pU angegebenen Studienpool vorgenommen.
- Studienregistersuche: Die Suche für das Studienregister clinicaltrials.gov wurde am 13.07.2011 wiederholt und das Rechercheergebnis überprüft. Zusätzlich wurde die Vollständigkeit des Studienpools standardmäßig (wie bereits oben zu Ticagrelor) anhand einer Suche in dem Studienregister clinicalcalstudyresults.org und dem Firmenregister der Firma Lilly (<http://www.lillytrials.com>) am 14.07.2011 geprüft.

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool und somit keine weiteren Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Diese Schlussfolgerung bezieht sich auf die abschließende Bewertung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung. Inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion und derer Folgen werden in den Abschnitten 2.7.2.3.1 und 2.7.2.4.1 adressiert.

2.7.2.3 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.1.1 und 4.3.1.1.4 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool beinhaltet 1 relevante einzuschließende Studie (PLATO) für den direkten Vergleich von Ticagrelor und Clopidogrel. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1.1 ausgeführt, basiert dieser Studienpool jedoch auf einem inadäquaten Einschlusskriterium zum Beobachtungszeitraum der Studien und ist zu überprüfen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund des Einschlusskriteriums zum Beobachtungszeitraum war eine eigene Recherche bzw. eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung (Durchsicht der Studienliste des Sponsors und Prüfung der Studienregistersuche) durch das Institut notwendig, um seitens des pU ggf. nicht identifizierte Studien zu detektieren. Daraus ergaben sich keine weiteren einzuschließenden Studien mit Ticagrelor. Insbesondere die vom pU in der Studienliste genannte und nachfolgend von ihm ausgeschlossene Studie DISPERSE-2, welche eine Beobachtungsdauer von unter 6 Monaten aufwies, war

aufgrund anderer Kriterien (nicht zulassungskonforme Dosierung) weiterhin auszuschließen.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab somit keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool und keine weiteren Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

Die in den Dossierunterlagen geforderte Tabelle zur Studiencharakterisierung (Tabelle 4-5 des Dossiers) enthält keine detaillierte Auflistung der Studienländer. Des Weiteren ist die Endpunktaufzählung der sekundären Endpunkte von PLATO im Abgleich mit dem entsprechenden Abschnitt zur Methodik und den nachfolgend dargestellten Ergebnissen nicht konsistent (z. B. fehlen Hospitalisierung und unerwünschte Ereignisse). Zudem enthält der tabellenbegleitende Text weitere Charakteristika, die nicht systematisch in einer Tabelle aufgeführt sind (z. B. Komorbiditäten oder Komedikationen).

Tabelle 4-6 des Dossiers stellt die Therapiearme von PLATO dar. Hierbei sind die Dosierungsangaben jedoch teils inkonsistent zum Dossiertext und zum Studienbericht der PLATO-Studie (z. B. Gabe einer zusätzlichen Aufsättigungsdosis für Ticagrelor in Tabelle / Text „nach Ermessen des behandelnden Arztes“, laut einer Publikation zur PLATO-Studie nur abhängig vom Zeitpunkt der Durchführung der PCI vorgesehen [9]). Auch die – ebenfalls einer Publikation zur PLATO-Studie zu entnehmenden [9] – unterschiedlichen Therapieschemata je nach Clopidogrelvorbehandlung werden nicht dargestellt, was die Erfassung des Studiendesigns erschwert.

Über diese spezifischen Kritikpunkte hinaus ergeben sich einige generelle Aspekte, welche auch bei der nachfolgenden Ergebnisbewertung relevant sind:

Alle in diesem Abschnitt des Dossiers dargestellten Daten charakterisieren die komplette Studienpopulation von PLATO, deren Behandlung jedoch in einigen Aspekten vom aktuellen Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (Ticagrelor + ASS) und der in der Studie gewählten Vergleichstherapie (Clopidogrel + ASS) abweicht. Dies betrifft insbesondere:

- den auf IA/NSTEMI und STEMI (medikamentös) begrenzten Zulassungsstatus von Clopidogrel – PLATO betrachtet AKS gesamt,
- die gemäß Zulassungsstatus beider Substanzen zu hohe, in PLATO aber zulässige Aufsättigungsdosis (ggf. 600 mg Clopidogrel, ggf. 270 mg Ticagrelor, siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.4) sowie
- die gemäß Zulassungsstatus von Ticagrelor zu hohe, in PLATO aber zulässige Erhaltungsdosis von ASS im Ticagrelorarm (ggf. über 150 mg).

Demzufolge sind die im Dossier (Modul 1 bis 4) dargestellten Daten nicht dafür geeignet, eine „zulassungskonforme“ Population zu charakterisieren.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 als Konsequenz der Zulassungslage abgeleitet, berücksichtigt die vorliegende Bewertung nur die Populationen IA/NSTEMI und STEMI (medikamentös) für den in PLATO untersuchten Vergleich von Ticagrelor + ASS mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS. Die zulassungskonforme Anwendung der Therapien erfordert zudem, abweichend von PLATO, eine ASS-Erhaltungsdosis im Ticagrelorarm von ≤ 150 mg und für beide Therapiearme niedrigere Aufsättigungsdosierungen.

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.1 erwähnt, hat der pU Daten zur ≤ 150 mg-Population im Ergebnisteil vorgelegt. Dies sind die zulassungskonform als primäre Analyse heranzuziehenden Daten aus PLATO. Für die Nutzenbewertung wurden die fehlenden Daten zur Konkretisierung des Studiendesigns und zur Charakterisierung dieser ≤ 150 mg-Population aus Modul 5 des Dossiers (wo diese verfügbar waren) extrahiert (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die seitens des pU berichteten Daten zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen lassen darüber hinaus jedoch keine Einschätzung zu, wie groß der Einfluss nicht zulassungskonformer Aufsättigungsdosierungen in PLATO wirklich ist. Die Einschätzung dieses Aspekts erfolgte anhand der Daten im Rahmen der Ergebnisbewertung (siehe Abschnitt 2.7.2.3.4).

2.7.2.3.3 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.2, für jeden Endpunkt in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.8 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

In Anhang 4-F, Tabelle 4-122 des Dossiers (Übersichtstabellen zu Studiendesign und -methodik) fehlen jedoch für die PLATO-Studie Angaben zu relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (dort wird lediglich angegeben „Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn“). Dem Studienbericht der PLATO-Studie ist zu entnehmen, dass es keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Patientenrekrutierung gab. Die im Flussdiagramm (S. 206 des Dossiers) präsentierten Daten zum Patientenfluss stimmen nicht mit den Daten von Tabelle 4-122 überein. Dem Studienbericht der PLATO-Studie ist zu entnehmen, dass die in der Tabelle genannten Daten Patienten beschreiben, die vorzeitig die Studienmedikation abgebrochen haben, nicht jedoch (wie gefordert) diejenigen, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden.

Insgesamt ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.7.2.3.4 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.1, 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3.2 ergeben sich folgende Anforderungen an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse:

- Einschätzung des Einflusses der nicht zulassungskonformen Aufsättigungsdosierungen für Ticagrelor und Clopidogrel auf die Ergebnisse der PLATO-Studie.
- Detaillierte Prüfung der Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte anhand der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Angaben zu diesen Aspekten im Methodikteil.
- Fokussierung auf die Populationen IA/NSTEMI und STEMI (medikamentös) für den in PLATO untersuchten Vergleich von Ticagrelor + ASS mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS innerhalb der ≤ 150 mg-Population (gemäß Zulassung).

Schlussfolgerungen zu diesen Aspekten werden im Rahmen der Konsequenzen für die Nutzenbewertung am Ende dieses Abschnitts dargestellt.

Hauptergebnisse

Es ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Hauptergebnisdarstellung, welche Inkonsistenzen zum Methodikteil betreffen: Im Abgleich mit Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers zeigen sich in Tabelle 4-9 „Matrix der Endpunkte“ und im Ergebnisteil inkonsistente Benennungen („Verträglichkeit“ vs. „UE/SUE, sowie weitere UE“, „Re-Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ vs. „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“). Zudem werden im Ergebnisteil des Dossiers (ohne Beschreibung in der Methodik) einige Endpunkte weiter unterteilt und bewertet (z.B. Zeitverlaufsanalysen des kombinierten Endpunkts oder der Harnsäure- und Kreatininerhöhung). Auch entspricht die Beurteilung der Evidenz (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) teils nicht der in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers etablierten Methodik (zur Kritik an dieser Methodik siehe Abschnitt 2.7.2.1.2) bzw. erfolgt die Anwendung der Kriterien teils inkonsistent für verschiedene Endpunkte. Bei der Ergebnisdarstellung zum Endpunkt Dyspnoe, für den ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Ticagrelor + ASS abgeleitet wird, erfolgt zudem eine primär textliche Darstellung von Subgruppendaten, die auch bei Patienten mit Dyspnoe einen Zusatznutzen für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nachweisen sollen. Diese Subgruppe wird aber sowohl in der Methodik als auch im Subgruppenkapitel nicht dargestellt.

Darüber hinaus ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Hauptergebnisdarstellung bestimmter Endpunkte: Bei der Darstellung unerwünschter Ereignisse fehlen Angaben zu Effektschätzern und Konfidenzintervallen (z.B. als relatives Risiko) für alle Endpunkte. Außerdem ist die Beschriftung der Ergebnistabelle 4-37 für diese Endpunkte unklar. Die Maßeinheit für die

gelisteten Harnsäure- und Kreatininerhöhungen lässt sich nicht zweifelsfrei als Mittelwert inklusive Standardabweichung identifizieren. Für diese Endpunkte fehlen zudem Angaben zur Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Weitere Kritikpunkte betreffen die Validität bzw. Relevanz der dargestellten Endpunkte, welche sich anhand des Methodikteils zunächst nicht abschließend bewerten ließ. Im Folgenden werden alle im Dossier (Hauptergebnisteil) dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Fokussierung der Nutzenbewertung erfolgt eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität auf Endpunktniveau. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden nachfolgend präsentiert. Dabei wird jeweils beschrieben, ob dieser Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht:

- Kombiniertes Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall: Eingeschlossen. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Einschränkung aufgrund der limitierten Endpunktvalidität für Myokardinfarkte (siehe unten). Diese Einschränkung wird in Abschnitt 2.7.2.7.1 „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“ adressiert.
- Gesamtmortalität: Eingeschlossen.
- Kardiovaskuläre Mortalität: Eingeschlossen.
- Myokardinfarkt: Eingeschlossen. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Einschränkung aufgrund der limitierten Endpunktvalidität. Die Myokardinfarktdefinition von PLATO beinhaltet periprozedurale Enzyminfarkte, deren klinische Relevanz fragwürdig ist. Der pU argumentiert im Dossier, dass der Anteil von Patienten mit diesen Infarkten (bezogen auf alle Patienten) 1,2 % in der Ticagrelorgruppe und 1,3 % in der Clopidogrelgruppe betrug (entspricht ca. 20 % bezogen auf die Patienten mit Myokardinfarkt) und die absolute Differenz der Inzidenz symptomatischer (nicht periprozeduraler) Myokardinfarkte zwischen 4,2 % unter Ticagrelor und 5,2 % unter Clopidogrel unverändert blieb. Diese Zahlen betreffen jedoch nur die AKS-Gesamtpopulation, und weder in Modul 4 noch im Studienbericht der PLATO-Studie waren Daten verfügbar, welche eine solche – u. U. unproblematische – Datenlage auch für IA/NSTEMI nachwies. Anhand der verfügbaren Daten blieb der Einfluss periprozeduraler Enzyminfarkte auf die Resultate zu IA/NSTEMI somit unklar. Die dadurch gegebene Einschränkung für diesen Endpunkt wird in Abschnitt 2.7.2.7.1 „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“ adressiert.
- Schlaganfall: Eingeschlossen.
- Schwere, wiederauftretende kardiale Ischämie: Nicht eingeschlossen. Es bestehen Zweifel an der Operationalisierung, welche „vermutete erneute ischämische Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen“ miteinschloss. Insgesamt wird die kardiovaskuläre Morbidität anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.

- Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache: Nicht eingeschlossen. Insgesamt wird die kardiovaskuläre Morbidität anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Schwere Blutungsereignisse, gesamt: Eingeschlossen.
- Schwere Blutungsereignisse, nicht CABG-bezogen: Nicht eingeschlossen, da artifizielle Auftrennung. Die Aufteilung in CABG- / nicht CABG-bezogen wird für Wirksamkeitsendpunkte auch nicht vorgenommen, relevant für die Nutzenbewertung sind alle Ereignisse.
- Schwere Blutungsereignisse, CABG-bezogen: Nicht eingeschlossen, siehe „Schwere Blutungsereignisse, nicht CABG-bezogen“.
- Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse: Eingeschlossen.
- Tödliche Blutungsereignisse: Nicht eingeschlossen. Insgesamt wird die blutungsbedingte Mortalität anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Schwere + leichte Blutungsereignisse, gesamt: Nicht eingeschlossen. Es bestehen Zweifel an der Relevanz des Endpunkts aufgrund des Einschlusses minderschwerer Blutungen, die lediglich eine Behandlung erforderlich machten (z. B. Nasenbluten). Insgesamt werden Blutungskomplikationen relevanter Schwere anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Schwere + leichte Blutungsereignisse, nicht CABG-bezogen: Nicht eingeschlossen, siehe „Schwere + leichte Blutungsereignisse, gesamt“ und „Schwere Blutungsereignisse, nicht CABG- bezogen“.
- Schwere + leichte Blutungsereignisse, CABG-bezogen: Nicht eingeschlossen, siehe „Schwere + leichte Blutungsereignisse, gesamt“ und „Schwere Blutungsereignisse, nicht CABG-bezogen“.
- Gesamtraten UE: Eingeschlossen.
- Studienabbrüche aufgrund von UE: Eingeschlossen.
- Gesamtraten SUE: Eingeschlossen.

Eine Fokussierung der weiteren dargestellten unerwünschten Ereignisse ergibt sich aus der Darstellung im Dossier des pU und der Fachinformation zu Ticagrelor [10], der Warnhinweise zu Blutungen (bereits oben berücksichtigt), zur Bradykardie, Dyspnoe und zu Kreatinin- und Harnsäureerhöhungen zu entnehmen sind:

- Neoplasien, insgesamt, maligne, benigne: Nicht eingeschlossen. Kein insbesondere relevantes Risiko laut Fachinformation.
- Dyspnoe: Eingeschlossen.

- Studienabbrüche aufgrund von Dyspnoe: Nicht eingeschlossen. Insgesamt wird Dyspnoe anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Bradykardie-bezogene UE:
 - Bradykardie: Eingeschlossen.
 - Schrittmacherimplantation: Nicht eingeschlossen. Insgesamt wird Bradykardie anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts als adäquat berücksichtigt angesehen.
 - Synkope: Nicht eingeschlossen. Insgesamt wird Bradykardie anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts als adäquat berücksichtigt angesehen.
 - Atrioventrikulärer (AV-)Block: Nicht eingeschlossen. Insgesamt wird Bradykardie anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Veränderung der Harnsäure im Serum: Nicht eingeschlossen. Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung.
- Veränderung des Kreatinins im Serum: Nicht eingeschlossen. Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung.
- Ventrikuläre Pausen: Nicht eingeschlossen. Surrogat ohne Angaben zur Validierung.

Für die dargestellten Resultate zu diesen Endpunkten ergibt sich ein weiterer Kritikpunkt, da im Hauptergebnisteil lediglich die Studienpopulation zum Gesamtindikationsgebiet AKS herangezogen wird. Eine stratifizierte Darstellung der Untergruppen des AKS und damit auch der ≤ 150 mg-Population (gemäß Zulassung) erfolgt erst in Abschnitt 4.3.1.3.2 „Subgruppenanalysen – RCT“ des Dossiers.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zunächst ist erneut anzumerken, dass seitens des pU nur in diesem Abschnitt die Endpunktergebnisse der ≤ 150 mg-Population sowie Daten zu weiteren Untergruppen des AKS dargestellt sind. Der pU selbst führt aus, dass der Fokus dieser Analysen nicht die Identifizierung von Effektmodifikatoren war, und stellt auch keine Interaktionstests dar. Daher erscheint die Verortung der Daten in diesem Abschnitt nicht angemessen und eine Darstellung im Hauptergebnisteil hätte der Relevanz der Daten eher entsprochen. Zudem fehlen separate Daten für die Population STEMI (medikamentös), was einen relevanten Einfluss auf die Nutzenbewertung hat (siehe unten).

Für die Validität bzw. Relevanz der dargestellten Endpunkte gelten die obigen Ausführungen zur Validität und Auswahl der Endpunkte. Ebenso ergeben sich die gleichen Kritikpunkte zur Darstellung unerwünschter Ereignisse (fehlende Angaben zu Effektschätzern und Konfidenzintervallen, Maßeinheit für Harnsäure- und Kreatininerhöhungen, fehlende Angaben zur Zahl der Patienten in der Analyse).

Neben den Daten zur ≤ 150 mg-Population und zu weiteren Untergruppen des AKS werden in diesem Abschnitt des Dossiers weitere Subgruppenanalysen präsentiert. Die im Methodenteil prädefinierten Subgruppen werden jedoch nur für 2 Endpunkte und auch nur für die Studienpopulation anhand von Interaktionstests dargestellt (kombinierter Endpunkt und schwere Blutungen gesamt). Eine ausgewogenere und umfassendere Endpunktauswahl zur Darstellung von Subgruppenauswertungen wäre sinnvoll. Auf Basis der Interaktionstests werden seitens des pU keine relevanten Effektmodifikatoren detektiert (z. B. auch für Subgruppen zur Clopidogrel-Aufsättigungsdosis, siehe unten). Die Schlussfolgerung keiner relevanten Effektmodifikation für die Interaktionstestung der Subgruppe „Geplante Behandlungsstrategie bei Randomisierung (invasiv vs. non-invasiv)“ lässt aus Sicht des Instituts keine adäquate Einschätzung des Zusatznutzens in der Population STEMI (medikamentös) zu. Hierzu fehlen, wie oben bereits erwähnt, stratifizierte Daten für diese Indikation (Effektschätzer). Diese Notwendigkeit ergibt sich zum einen daraus, dass es sich um eine der zu bewertenden Indikationen handelt, deren Zusatznutzen generell auf Basis separater Daten bewertet werden muss, auch zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe. Soll ein Interaktionstest im Ausnahmefall hierzu hinreichend sichere Aussagen zur Effektübertragung liefern, so ist zumindest die Ausgewogenheit der im Interaktionstest verglichenen Populationen zu fordern, was für den o.g. Interaktionstest jedoch nicht erfüllt ist (sehr kleiner Anteil des hier interessierenden Patientenkollektivs (STEMI [medikamentös]) am Gesamtpool STEMI, Information aus Modul 5). Darüber hinaus sind dann Interaktionstests für alle interessierenden Endpunkte vorzulegen, was in Modul 4 des vorliegenden Dossiers nicht erfolgte.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Einfluss der nicht zulassungskonformen Aufsättigungsdosierungen: Dieser wird für Clopidogrel auf Basis des präsentierten Interaktionstests als vertretbar interpretiert. Eine Anpassung der Analysepopulation ist nicht erforderlich. Gleiches gilt für die Ticagrelor-Aufsättigungsdosis, hier jedoch aufgrund der Tatsache, dass die nicht zugelassene Dosierung nur 11 % der Studienteilnehmer betraf. Diese Detailinformation lässt sich aber nur aus Modul 5 und nicht aus Modul 4 selbst entnehmen.
- Einfluss weiterer Subgruppenresultate: Es ergeben sich Kritikpunkte an der Darstellung der Subgruppen (s. o.), jedoch keine weiteren Konsequenzen für die Bewertung im Sinne von Einschränkungen der Analysepopulation.
- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte: Dieser Bewertungsschritt erbrachte insbesondere die Auswahl der Endpunkte, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Diese sind:
 - Kombiniertes Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“

- Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Schwere Blutungsereignisse, gesamt
 - Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse
 - Gesamtraten UE
 - Studienabbrüche aufgrund von UE
 - Gesamtraten SUE
 - Dyspnoe
 - Bradykardie
- Wie bereits ausgeführt determiniert der Zulassungsstatus der Therapien in PLATO die Fokussierung auf die Populationen IA/NSTEMI und STEMI (medikamentös) zur ≤ 150 mg-Population (gemäß Zulassung).

Zusammenfassend ergibt sich, dass für den direkten Vergleich zwischen Ticagrelor und Clopidogrel im Rahmen der Nutzenbewertung Daten zu 12 Endpunkten für Patienten mit IA/NSTEMI in der ≤ 150 mg-Population herangezogen werden. Zudem ergibt die Ergebnisbewertung, dass in der Indikation STEMI (medikamentös) der Zusatznutzen aufgrund fehlender Daten nicht belegt ist.

2.7.2.4 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

2.7.2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool für den indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS gegenüber Prasugrel + ASS beinhaltet 1 relevante, einzuschließende Studie mit Prasugrel (TRITON) und die bereits im Rahmen des direkten Vergleichs mit Clopidogrel + ASS herangezogene Studie mit Ticagrelor (PLATO). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1.1 ausgeführt ist das vom pU gewählte Einschlusskriterium „Beobachtungsdauer mindestens 6 Monate“ nicht angemessen. Für Prasugrel ist daher zu prüfen, ob relevante Studien kürzerer Beobachtungsdauer vorliegen. Für Ticagrelor wurde diese Prüfung bereits in Abschnitt 2.7.2.3.1 beschrieben (keine weitere relevante Studie identifiziert).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung anhand des indirekten Vergleichs:

- Aufgrund des Einschlusskriteriums zum Beobachtungszeitraum war eine eigene Recherche bzw. eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung – hier für Prasugrel – notwendig, um seitens des pU nicht identifizierte Studien (aufgrund des Kriteriums) zu detektieren. Die inhaltliche Nachselektion – Durchsicht und Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregistersuche, auch mit Rückgriff auf das Screeningresultat des IQWiG-Abschlussberichts zu Prasugrel [11] – erbrachte eine weitere (potenziell) relevante Studie kürzerer Laufzeit mit Prasugrel. Hierbei handelt es sich um die JUMBO-Studie, welche im Folgenden hinsichtlich ihrer Relevanz näher betrachtet wird.

Zu JUMBO sind ein Studienregistereintrag und eine Publikation öffentlich verfügbar [12,13]. Es handelt sich um eine Dosis-Wirkungs-Studie, die insgesamt 904 Patienten mit elektiver oder dringlicher Indikation für eine PCI (und damit nicht nur AKS-Patienten) einschloss und diese bis zu 35 Tage mit unterschiedlichen Aufsächtigungs- und Erhaltungsdosierungen für Prasugrel (40 mg / 7,5 mg, 60 mg / 10 mg, 60 mg / 15 mg) im Vergleich zu Clopidogrel (300 mg / 75 mg) behandelte. Die Studie wurde im IQWiG-Abschlussbericht zu Prasugrel eingeschlossen und berücksichtigt, jedoch nur für die Population IA/NSTEMI [11]. Auch im Vorbericht war diese Studie bereits enthalten, sie hätte also durch den pU grundsätzlich identifiziert werden können. In die vorliegende Nutzenbewertung war die Studie aus 2 Gründen jedoch nicht einzuschließen: Zunächst fehlten in öffentlich verfügbaren Quellen (inklusive des IQWiG-Abschlussberichts) Ergebnisdaten zur für die vorliegende Fragestellung relevanten Population STEMI (PCI). Zudem konnte den Studiencharakteristika des IQWiG-Abschlussberichts entnommen werden, dass es sich bei der relevanten Population (STEMI [PCI], gemäß Zulassung behandelt, d. h. nur die Therapiearme 60 mg / 10 mg Prasugrel vs. Clopidogrel) lediglich um 6 vs. 7 Patienten handelte. Aufgrund dieser vernachlässigbaren Anzahl relevanter Patienten kann mit großer Sicherheit angenommen werden, dass die Resultate in dieser kleinen Patientengruppe keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis des seitens des pU dargestellten indirekten Vergleichs haben. Auf den Einschluss dieser Studie kann daher begründet verzichtet werden.

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab somit keine Abweichungen vom ursprünglichen Studienpool und keine weiteren Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.7.2.4.2 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2 des Dossiers.

Im genannten Abschnitt charakterisiert der pU 2 Studien (PLATO und TRITON), welche für einen indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS für die Population STEMI (PCI) herangezogen werden.

Zunächst ergeben sich die bereits in Abschnitt 2.7.2.3.2 benannten Kritikpunkte analog (Tabelle zur Studiencharakterisierung – fälschlicherweise als Abbildung 13 benannt – ohne konkrete Studienländer, Endpunktaufzählung sekundärer Endpunkte nicht umfänglich, Abbildung 14 enthält im Abgleich mit dem Studienbericht und Anhang 4-F inkonsistente Angaben zu Therapiearmen etc.). Neben diesen vergleichbaren Kritikpunkten, die sich aus der einheitlichen Darstellung der Abschnitte zu den RCT und indirekten Vergleichen ergeben, zeigen sich aber auch Unterschiede in der Darstellung, die zunächst nicht nachvollziehbar sind. So enthält Tabelle 4-56 des Dossiers andere Patientencharakteristika für PLATO und TRITON, als Abschnitt 4.3.1.2.1 sie für PLATO alleine präsentiert.

Es finden sich darüber hinaus in diesem Abschnitt des Dossiers methodische Angaben, welche primär im Methodikteil (Abschnitt 4.2 von Modul 4) zu verorten wären, dort jedoch nicht dargestellt sind. Unter anderem wird erwähnt, dass primär die Daten zur ≤ 150 mg-Population zu PLATO bzw. der Zulassungspopulation zu TRITON, jeweils in der Indikation STEMI (PCI), verwendet werden, und dass bei Nichtvorliegen solcher Daten die Daten der gesamten Studienpopulationen verwendet werden. Die Notwendigkeit der Verwendung zulassungskonformer Daten wurde für die PLATO-Studie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.2 adressiert. Für TRITON ergibt sich daraus, dass auch hier die Behandlung nicht komplett den Zulassungsbedingungen für Prasugrel in Deutschland entsprach. Patienten über 75 Jahre oder mit einem Körpergewicht unter 60 kg wurden mit 10 mg Prasugrel anstatt mit der in der Zulassung vorgesehenen Dosisreduktion 5 mg behandelt. Zudem wurden Patienten mit einer Kontraindikation für Prasugrel (TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) eingeschlossen und die Behandlung mit Prasugrel erfolgte über den maximal zugelassenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus. Die im IQWiG-Vorbericht zu Prasugrel definierte Zulassungspopulation, welche vom pU im Dossier herangezogen wird, stellt eine Teilmenge aller TRITON-Patienten dar, welche die genannten Aspekte berücksichtigte. Zusammenfassend ist es also seitens des pU richtig, wie für viele Darstellungen in diesem Abschnitt geschehen, die jeweiligen Zulassungspopulationen von Ticagrelor und Prasugrel heranzuziehen und dies auch auf die für diesen Therapievergleich einzig relevante Population STEMI (PCI) zu begrenzen. Allerdings sind die seitens des pU bei Nichtvorliegen dieser Daten herangezogenen Angaben zu den jeweiligen Studienpopulationen nicht geeignet, eine „zulassungskonforme“ Population zu charakterisieren. Tabelle 4-56 beispielsweise enthält nur Populationscharakteristika der Studienpopulationen. Zumindest für die Studie des pU (PLATO) wäre hier eine Anpassung möglich gewesen.

Da es sich in diesem Abschnitt des Dossiers um eine Charakterisierung von Studien zum indirekten Vergleich handelt, kommt der Einschätzung der Vergleichbarkeit der Studien besondere Bedeutung zu. Der pU führt hierzu in Abbildung 15 einen Designvergleich durch, in dem wesentliche Unterschiede benannt werden. Der pU kommt zu dem Schluss, dass die Grundvoraussetzung für einen indirekten Vergleich zwar erfüllt ist, Schlussfolgerungen auf Basis des indirekten Vergleichs aufgrund der Designunterschiede jedoch komplex sind. In späteren Abschnitten (S. 158 und S. 171 des Dossiers) weist der pU auch auf die

eingeschränkte Interpretierbarkeit der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich hin und fordert, die Resultate nur ergänzend zur Bewertung heranzuziehen. Nachfolgend werden die Resultate des indirekten Vergleichs seitens des pU auch nur ergänzend herangezogen, der proklamierte Zusatznutzen für STEMI (insgesamt) wird hingegen primär auf Basis der Resultate von PLATO gegenüber Clopidogrel + ASS unter weiterer Berücksichtigung der AKS-Gesamtdaten bestimmt.

Diese Vorgehensweise ist aus Sicht des Instituts nicht angemessen. Aufgrund des in Abschnitt 2.7.1 dargestellten Zulassungsstatus ist der Verweis auf die Gesamtergebnisse der PLATO-Studie für die Indikation STEMI (PCI) nicht zielführend. Dennoch stellt sich natürlich die Frage, ob der indirekte Vergleich aufgrund der Designunterschiede der Studien PLATO und TRITON angemessen ist. Um hierzu eine Einschätzung zu treffen, werden nachfolgend einige zunächst relevant erscheinende Designunterschiede der beiden Studien diskutiert und bewertet. Diese Designunterschiede werden teils auch seitens des pU angeführt.

TRITON erlaubte im Gegensatz zu PLATO den Einschluss von STEMI-Patienten mit sekundärer PCI und damit verbunden auch eine verzögerte PCI und relativ späte Gabe der Aufsättigungsdosis. Die Gabe der Aufsättigungsdosis konnte in TRITON auch insgesamt (nicht nur für Patienten mit sekundärer PCI) relativ spät erfolgen (auch erst nach der PCI), während dies bei PLATO unmittelbar nach Randomisierung und vor der PCI erfolgen musste. Auch wenn dies sicher als relevanter Designunterschied gelten kann, stellt sich für den indirekten Vergleich die Frage, ob dies auch zu relevanten Unterschieden in den eingeschlossenen Populationen geführt hat. Als Näherung kann hierfür die Zeit zwischen Symptombeginn und erster Dosis herangezogen werden. Der pU macht im Dossier nur Angaben zur Zeit zwischen Symptombeginn und Randomisierung, was zumindest für TRITON nicht das adäquate Zeitfenster ist, da die Aufsättigungsdosis auch deutlich nach Randomisierung gegeben werden konnte. Es wurde daher auf Daten aus Modul 5 bzw. veröffentlichte Daten zu TRITON zurückgegriffen. Modul 5 und dem Review der Food and Drug Administration (FDA) zu Prasugrel [14] war der Inhalt der nachfolgend dargestellten Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis in der TRITON-Studie (Studienpopulation) und in der PLATO-Studie (≤ 150 mg-Population)

| Studie AKS-Population | Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufsättigungsdosis | |
|---|---|--------------------------|
| | Median (h) | Interquartilsabstand (h) |
| TRITON | | |
| Instabile Angina / NSTEMI | 29,7 | 17,4 – 49,8 |
| STEMI | 7,0 | 3,7 – 28,5 |
| PLATO | Median (h) | Standardabweichung (h) |
| Instabile Angina / NSTEMI | | |
| Ticagrelor | 15,5 | 17,30 |
| Clopidogrel | 16,0 | 21,80 |
| STEMI | | |
| Ticagrelor | 4,9 | 40,34 |
| Clopidogrel | 5,0 | 14,68 |
| AKS: akutes Koronarsyndrom, NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | |

Obwohl die Vergleichbarkeit dieser Daten limitiert ist (TRITON-Daten nur für die Studienpopulation und zusammengefasst für beide Therapiearme, Interquartilsabstand vs. Standardabweichung), lässt sich für die STEMI-Population ein durchaus ähnliches Zeitfenster erkennen. Die Daten zu IA/NSTEMI wurden zusätzlich aufgeführt, um den Unterschied zu verdeutlichen: Im Gegensatz zur STEMI-Population von TRITON war der Zeitraum bis zur Gabe der Aufsättigungsdosis nach Symptombeginn für IA/NSTEMI deutlich länger als beispielsweise in PLATO. Im IQWiG-Abschlussbericht zu Prasugrel führte dies zu der Schlussfolgerung, dass die verzögerte Verabreichung von Clopidogrel als Vergleichssubstanz und damit die Behandlung der Patienten in der TRITON-Studie nicht ohne Weiteres auf die klinische Realität in Deutschland anwendbar ist. Dies galt insofern nicht für Prasugrel, als Prasugrel im Gegensatz zu Clopidogrel gemäß Zulassung bei Patienten mit NSTEMI erst nach Indikationsstellung zur PCI gegeben werden darf. Aufseiten des IQWiG bestanden Zweifel daran, dass der Vergleich zwischen Prasugrel und Clopidogrel in der TRITON-Studie für IA/NSTEMI adäquat war [11].

Bezogen auf die für diese Nutzenbewertung relevante Population STEMI (PCI) ergibt sich aus Sicht des Instituts hieraus jedoch keine wesentliche Einschränkung der Studienvergleichbarkeit, die einen indirekten Vergleich grundsätzlich als inadäquat erscheinen ließe.

2 weitere Designaspekte, welche für PLATO zutreffend waren, für TRITON nicht, betreffen die Clopidogrel-Vorbehandlung und die nicht zulassungskonforme Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.4 dargelegt zeigte sich für die Aufsättigungsdosis keine relevante Interaktion, weshalb diese nicht als Effektmodifikator identifiziert wurde. Dieser Interaktionstest schloss auch die Populationen ohne Vortherapie

bzw. mit Fortsetzung der Vortherapie ein. Somit ergibt sich auch hieraus keine Begründung dafür, dass der indirekte Vergleich grundsätzlich unzulässig ist.

Als letzter Kritikpunkt zum indirekten Vergleich an sich sei erwähnt, dass der verwendete Brückenkomparator (Clopidogrel + ASS) im Gegensatz zu den beiden anderen Therapien Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS keine Zulassung für die Population STEMI (PCI) besitzt. Seitens des Instituts wird dies jedoch als vertretbar erachtet, da der Brückenkomparator lediglich als Verbindungsglied zwischen den zu bewertenden Therapien dient und keine Effektaussagen gegenüber Clopidogrel + ASS selbst getroffen werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 als Konsequenz der Zulassungslage abgeleitet, berücksichtigt die vorliegende Bewertung nur die Population STEMI (PCI) für den Vergleich von Ticagrelor + ASS und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prasugrel + ASS. Aufgrund der Datenlage erfolgt diese Bewertung anhand eines indirekten Vergleichs der Studien PLATO und TRITON. Die zulassungskonforme Anwendung der Therapien erfordert zudem, abweichend von PLATO und TRITON insgesamt, für PLATO eine ASS-Erhaltungsdosis im Ticagrelorarm von ≤ 150 mg sowie die Bereinigung der TRITON-Population um Patienten ≥ 75 Jahre, mit einem Körpergewicht < 60 kg sowie mit Schlaganfall / TIA in der Anamnese, außerdem ist die Behandlungsdauer auf 12 Monate begrenzt.

Der pU hat Daten zur PLATO- ≤ 150 mg-Population und zur TRITON-Zulassungspopulation im Ergebnisteil für den indirekten Vergleich herangezogen. Dies sind die zulassungskonform als primäre Analyse heranzuziehenden Daten. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus, dass Daten zum Studiendesign und zur Charakterisierung dieser Populationen aus Modul 5 des Dossiers (wo diese verfügbar waren) extrahiert wurden (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2.4.3 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2, für jeden Endpunkt in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.2.1.3.13 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde vom pU fast vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Lediglich die Bewertung der Verzerrungsaspekte (Bewertungsbogen) für den Endpunkt tödliche Blutungsereignisse der Studie TRITON findet sich nicht in Anhang 4-G. Die relevanten Schlussfolgerungen zum Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt sind jedoch Tabelle 4-89 des Dossiers zu entnehmen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.4 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.3 des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.1 und 2.7.2.1 ergeben sich folgende Anforderungen an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse zum indirekten Vergleich:

- Detaillierte Prüfung der Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte anhand der Darstellung im Ergebnisteil des Dossiers, da hierzu Angaben im Methodikteil von Modul 4 des Dossiers fehlen.
- Fokussierung auf die Population STEMI (PCI) für den untersuchten Vergleich von Ticagrelor + ASS mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prasugrel + ASS innerhalb der ≤ 150 mg-Population (PLATO) bzw. der Zulassungspopulation (TRITON).

Schlussfolgerungen zu diesen Aspekten werden im Rahmen der Konsequenzen für die Nutzenbewertung am Ende dieses Abschnitts dargestellt.

Hauptergebnisse

Es ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Ergebnisdarstellung, welche Inkonsistenzen zum Methodikteil betreffen: Im Abgleich mit Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers zeigen sich in Tabelle 4-58 „Matrix der Endpunkte“ und im Ergebnisteil inkonsistente Benennungen („Verträglichkeit“ vs. „UE/SUE insgesamt, sowie weitere UE“, „schwere + leichte Blutungsereignisse“ vs. „signifikante Blutungen“). Zudem fehlen Angaben zum Endpunkt Lebensqualität. Die unter dem Begriff „UE/SUE insgesamt, sowie weitere UE“ erfassten Endpunkte werden in Abweichung von der Methodik und vom Vorgehen in Abschnitt 4.3.1.3 nur auf UE-Gesamtraten, Studienabbrüche aufgrund von UE, SUE-Gesamtraten und Neoplasien eingeschränkt. Dies wird erst im Ergebnisteil klar. Es fehlt vorangestellt zumindest eine Begründung des pU, warum diese Endpunkte nicht berücksichtigt werden konnten. Auch entspricht die Beurteilung der Evidenz (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) teils nicht der in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers etablierten Methodik (zur Kritik an dieser Methodik siehe Abschnitt 2.7.2.1.2). So wird für schwere + leichte Blutungen (CABG-bezogen) auf Basis eines signifikant unterschiedlichen Resultats vom pU nur ein Anhaltspunkt abgeleitet, zu Neoplasien besagt die Schlussfolgerung nur „kein Unterschied“. Ungeachtet der Frage, inwieweit diese Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.2.3.4 und den Abschnitt weiter unten), erscheint dies inkonsistent zur eigenen Vorgabe des pU aus dem Methodikteil des Dossiers.

Weitere Kritikpunkte betreffen die Validität bzw. Relevanz der dargestellten Endpunkte, welche sich anhand des Methodikteils zunächst nicht abschließend bewerten ließ. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.4 beschrieben erfolgte im Rahmen der vorliegenden Bewertung seitens des Instituts eine Endpunktauswahl, die sich maßgeblich an der Validität und Relevanz der Endpunkte orientierte. Die Gründe für diese Auswahl sollen an dieser Stelle nicht wiederholt

werden, sondern die für den indirekten Vergleich zu prüfenden Endpunkte beschränken sich von vornherein auf die zuvor hergeleitete Auswahl. Dabei wurde auch auf die Darstellung der Ergebnisse zu Neoplasien verzichtet, da sich aus der IQWiG-Bewertung in der Indikation STEMI (PCI) für Prasugrel kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ergab [11]. Im Folgenden werden alle im Dossier (zum indirekten Vergleich) dargestellten Endpunkte gelistet, welche der vorherigen Endpunktauswahl des Instituts entsprechen. Da sich aufgrund des Einschlusses der Daten zur Studie TRITON hierbei neue Aspekte zur Bewertung der Endpunktauswahl ergeben könnten, erfolgte erneut eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität auf Endpunktniveau, insbesondere auch unter Beurteilung der Vergleichbarkeit der Endpunkte aus PLATO und TRITON. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden präsentiert, und es wird jeweils beschrieben, ob dieser Endpunkt in die weitere Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht:

- Kombiniertes Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“: Eingeschlossen. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Einschränkung aufgrund der limitierten Endpunktvalidität für Myokardinfarkte (siehe unten). Diese Einschränkung wird in Abschnitt 2.7.2.7.1 „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“ adressiert.
- Gesamtmortalität: Eingeschlossen.
- Kardiovaskuläre Mortalität: Eingeschlossen.
- Myokardinfarkt: Eingeschlossen. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Einschränkung aufgrund der limitierten Endpunktvalidität. Zwar sind die Myokardinfarktdefinitionen von PLATO und TRITON vergleichbar und schließen beide periprozedurale Enzyminfarkte mit ein, wie jedoch bereits in Abschnitt 2.7.2.3.4 beschrieben, ergab sich für PLATO eine nicht einschätzbare Unsicherheit hinsichtlich des Einflusses dieser Infarkte auf den Effekt zur Indikation IA/NSTEMI. Gleiches gilt für STEMI (PCI) und zusätzlich für die Studie TRITON, bei der diese Enzyminfarkte sogar einen noch größeren Anteil der Ereignisse ausmachten und zudem zu einer Beeinflussung der absoluten Differenz führten. Diese Einschränkung wird in Abschnitt 2.7.2.7.1 „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“ adressiert.
- Schlaganfall: Eingeschlossen.
- Schwere Blutungsereignisse, gesamt: Nicht eingeschlossen, aus Gründen der Datenverfügbarkeit. Zu diesem Endpunkt lagen aus TRITON nur Daten zur Studienpopulation vor. Damit gingen auch Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, für die die Behandlung mit Prasugrel nicht oder nur in niedrigerer Dosierung zugelassen ist, in die Bewertung ein. Dies verfälscht mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ergebnis zuungunsten von Prasugrel. Darüber hinaus erfolgte lediglich eine separate Auswertung CABG-bezogener und nicht CABG-bezogener Blutungen. Diese Operationalisierungen sind für die vorliegende Dossierbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.4).
- Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse: Nicht eingeschlossen, aus Gründen der Operationalisierung und Datenverfügbarkeit. Die für PLATO bzw. TRITON

verwendeten Definitionen sind hinsichtlich des abgebildeten Schweregrad nicht gut vergleichbar, da bei PLATO auch Blutungen eingingen, die lediglich mit einem Hämoglobin (Hb-)Abfall verbunden waren. Dies bildet sich auch in der relativen Ereignishäufigkeit ab. Zudem wurden auch hier nur Daten zur Studienpopulation präsentiert, welche keine adäquaten Rückschlüsse zur zulassungskonformen Anwendung erlauben. Gleiches gilt auch für den seitens des pU nachfolgend dargestellten indirekten Vergleich zu tödlichen Blutungsereignissen (nur Studienpopulation), welcher als Ersatz für die nicht vergleichbare Definition des hier besprochenen Endpunkts hätte dienen können.

- Schwere + leichte Blutungsereignisse, gesamt: Nicht eingeschlossen, aus Gründen der Datenverfügbarkeit. Zwar wurde dieser Endpunkt in Abschnitt 2.7.2.3.4 nicht eingeschlossen. Die dortige Begründung der Minderschwere der Definition gilt aber für den indirekten Vergleich nicht, da eine andere Definition als im Ergebnisteil zu PLATO alleine zum Einsatz kommt. Die hier verwendete Definition ist eher mit den PLATO-definierten „schweren Blutungsereignissen (gesamt)“ vergleichbar. Die Daten zum indirekten Vergleich können dennoch nicht herangezogen werden, da auch hier nur die Studienpopulation ausgewertet wurde.
- Gesamtraten UE: Eingeschlossen. Entgegen der falschen Angabe in der Fußnote in Tabelle 4-99 handelt es sich nicht um Daten zur Studienpopulation, sondern um – für diese Bewertung relevante – Daten zur ≤ 150 mg-Population (PLATO) bzw. zur Zulassungspopulation (TRITON).
- Studienabbrüche aufgrund von UE: Eingeschlossen.
- Gesamtraten SUE: Eingeschlossen.
- Dyspnoe: Für den indirekten Vergleich wurden zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse dargestellt.
- Bradykardie: Für den indirekten Vergleich wurden zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU präsentiert keine Subgruppenanalysen für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Als genereller Kritikpunkt ergibt sich hierbei, dass dies unbegründet erfolgt und in der Methodik nicht definiert wurde. Es bleibt unklar, welchen Stellenwert Subgruppenanalysen für die Ergebnisse haben könnten.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse indirekter Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Einschätzung der Patientenrelevanz, Validität und Datenverfügbarkeit anhand der Ergebnisse: Dieser Bewertungsschritt erbrachte die Auswahl folgender Endpunkte, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden:
 - Kombiniertes Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Gesamtraten UE
 - Studienabbrüche aufgrund von UE
 - Gesamtraten SUE
- Wie bereits ausgeführt, determiniert der Zulassungsstatus der Therapien in PLATO und TRITON die Fokussierung auf die Population STEMI (PCI) für den untersuchten Vergleich von Ticagrelor + ASS mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prasugrel + ASS in der ≤ 150 mg-Population (PLATO) bzw. der Zulassungspopulation (TRITON).

Die innerhalb der Nutzenbewertung von Ticagrelor + ASS im Vergleich mit Prasugrel + ASS heranziehbaren Daten betreffen 8 Endpunkte für Patienten mit STEMI (PCI) in der ≤ 150 mg-Population bzw. der Zulassungspopulation. Diese Daten fließen in die Nutzenbewertung ein.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.7.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise determiniert die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, sind in den Methoden des Instituts beschrieben [8]. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1.2 dargelegt, kann der in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers

präsentierten Methodik zur Ableitung von Belegen / Hinweisen / Anhaltspunkten im Allgemeinen nicht gefolgt werden. Im Speziellen macht der pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers Angaben zu spezifischen Aspekten der Studienlage. PLATO wird auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte seitens des pU als hoch aussagekräftig beurteilt. Dieser Einschätzung kann seitens des Instituts gefolgt werden, zumindest für die Populationen, Anwendungsbereiche und Endpunkte, für die alleinig auf Basis dieser Studie Schlussfolgerungen möglich sind. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Myokardinfarkt dar, für den – wie in Abschnitt 2.7.2.3.4 beschrieben – eine Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung vorliegt.

Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagekraft des indirekten Vergleichs von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS seitens des pU ist insofern unvollständig, als keine konkrete Aussage zur Studienqualität, Validität der Endpunkte sowie zur Evidenzstufe, und damit zur Aussagekraft, erfolgt. Begründet wird dies mit den generellen methodischen Einschränkungen des indirekten Vergleichs. Es ist richtig, dass ein indirekter Vergleich bzw. die verbundenen Limitationen bei der Aussagekraft der Nachweise berücksichtigt werden sollten, jedoch hätte zumindest eine Darlegung der 3 o.g. Aspekte für die berücksichtigte Evidenz erfolgen können.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Ableitung von Belegen für zum direkten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS (PLATO) berücksichtigte Daten möglich. Es ist anzumerken, dass dies gemäß den Methoden des Instituts einen Sonderfall darstellt, da auf Basis nur einer Studie Belege abgeleitet werden. Dies scheint aufgrund des Designs und der Größe von PLATO und damit aufgrund der besonderen Güte der Studie gerechtfertigt. Eine Einschränkung dieser hohen Aussagekraft der Nachweise ist jedoch bei Unsicherheiten auf Endpunktniveau gerechtfertigt. Wie in Abschnitt 2.7.2.3.4 beschrieben, ergibt sich eine solche Unsicherheit für den Endpunkt Myokardinfarkt und damit verbunden für den kombinierten Endpunkt, welcher Myokardinfarkte beinhaltet. Für beide Endpunkte ist im Rahmen dieser Bewertung nur eine Ableitung von Hinweisen möglich.
- Es fehlt eine Einschätzung zur Aussagekraft des indirekten Vergleichs seitens des pU. Nach Einschätzung des Instituts ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund des indirekten Vergleichs verringert. Die Anwendung dieser verringerten Aussagekraft ist im Rahmen der Beschreibung des Zusatznutzens vorzunehmen (siehe Abschnitt 2.7.2.7.2 unten).

2.7.2.7.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für die AKS-Gesamtpopulation als primäre Patientengruppe. Für die seitens des pU nur als Subgruppen angesehenen Populationen IA/NSTEMI, STEMI (gesamt) sowie STEMI (PCI) und STEMI (medikamentös) kommt der pU zum gleichen Schluss (erheblicher Zusatznutzen). Für STEMI (CABG) lautet die Aussage „nicht bewertet“.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 bis 2.7.2.4) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

Die Nutzenbewertung zieht Daten zu den u. g. Indikationen und der jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie heran:

- IA/NSTEMI, zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS: Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 12 Endpunkte für Patienten mit IA/NSTEMI in der ≤ 150 mg-Population der PLATO-Studie (Direktvergleich Ticagrelor vs. Clopidogrel). Abschnitt 2.5 präsentiert die Beleglage hierzu.
- STEMI (medikamentös), zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS: Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor.
- STEMI (PCI), zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS: Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 8 Endpunkte für Patienten mit STEMI (PCI) in der ≤ 150 mg-Population (PLATO) bzw. der Zulassungspopulation (TRITON). Es handelt sich dabei um einen indirekten Vergleich von Ticagrelor vs. Prasugrel, dessen Aussagekraft verringert ist. Abschnitt 2.5 präsentiert die Beleglage hierzu.
- STEMI (CABG), zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie: Da der Einschluss von Studien zur ASS-Monotherapie nicht erfolgt ist, fehlt Evidenz für die Bewertung der Population STEMI (CABG), was sich in der Einschätzung zum Zusatznutzen widerspiegelt.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.8 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.8.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Die Begründung des pU für die Vorlage des indirekten Vergleichs (keine direkte Evidenz verfügbar) ist nachvollziehbar, nicht jedoch die Argumentation des pU, dass die Resultate des

indirekten Vergleichs nur ergänzend zur Bewertung herangezogen werden sollten. Näheres hierzu ist in Abschnitt 2.7.2.4.2 ausgeführt.

Es ergeben sich keine unmittelbaren Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Der indirekte Vergleich wird als Datenbasis für die Bewertung der STEMI (PCI)-Population herangezogen.

2.7.2.8.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.8.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde keine solche Begründung angegeben.

2.7.2.8.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU macht die Angabe „Nicht zutreffend“ da er selbst in seiner Bewertung keine Surrogatendpunkte identifiziert hat. Dies steht im Widerspruch zur Bewertung seitens des Instituts in Abschnitt 2.7.2.3.4. Dort werden Surrogate identifiziert und u. a. aufgrund der hier fehlenden Begründung bzw. Validierung ausgeschlossen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung: Aufgrund der fehlenden Begründung / Validierung werden die Endpunkte Veränderung der Harnsäure im Serum, Veränderung des Kreatinins im Serum und Ventrikuläre Pausen nicht zur Bewertung herangezogen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Berechnungen des Instituts

Die vom pU angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus sind auch die Angaben des pU zu den Kostenkomponenten nicht anwendbar. Nähere Angaben hierzu finden sich in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2. Insgesamt sind die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die GKV aufgrund dieser nicht nachvollziehbaren Angaben zur epidemiologischen Basis einerseits sowie zu den jeweiligen Kostenkomponenten andererseits nicht verwertbar.

Im Folgenden werden exemplarisch für die Indikation IA/NSTEMI die einzelnen Kostenkomponenten, unter Korrektur der Kritikpunkte an der Kostenbasis, hergeleitet und benannt. Soweit möglich und sinnvoll werden diese den Angaben des pU gegenübergestellt. Diese Komponenten erlauben unter Hinzuziehung einer geeigneten Patientenzahl die Berechnung von Jahrestherapiekosten für die GKV. Eine unter Anwendung dieser Komponenten korrigierte Angabe von Jahrestherapiekosten für die GKV erfolgt nicht, da die Angaben des pU zur epidemiologischen Basis hierfür keine ausreichende Grundlage liefern. Es werden jedoch die Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet.

Angaben zur Behandlungsdauer

In der nachfolgenden Tabelle wird angegeben, nach welchem Behandlungsmodus das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Weiterhin wird die Anzahl der Behandlungen pro Patient bezogen auf ein Jahr ausgewiesen. Die Angaben basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Für Clopidogrel wurde dabei die maximal empfohlene Behandlungsdauer angesetzt, die auch der Dauer einer Behandlung mit Ticagrelor entspricht.

Tabelle 18: IA/NSTEMI: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) |
|--|---|---------------------------|--|---------------------------------------|
| Ticagrelor Kombination mit ASS | IA/NSTEMI | kontinuierlich, 2xtäglich | kontinuierlich | 365 |
| | | kontinuierlich, 1xtäglich | kontinuierlich | 365 |
| Clopidogrel Kombination mit ASS | IA/NSTEMI | kontinuierlich, 1xtäglich | kontinuierlich | 365 |
| | | kontinuierlich, 1xtäglich | kontinuierlich | 365 |
| Quelle: Fachinformationen [4,10,15-17]. ASS: Acetylsalicylsäure, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt | | | | |

Im Weiteren wurde für die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr berücksichtigt, dass die Akutversorgung des AKS im Krankenhaus erfolgt. Die Kosten der medikamentösen Behandlung sind Bestandteil der Diagnosis-Related Group (DRG)-Fallpauschalen. Daher wurde die durchschnittliche Krankenhausverweildauer von der Behandlungsdauer abgezogen. Die durchschnittlichen Krankenhausverweildauern (VD) wurden dem vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) veröffentlichten Report Browser für die Kalkulationsergebnisse bei der Versorgung durch Hauptabteilungen für 2009/2011 (Stand: 20.12.2010) entnommen [18]. Es wurde jeweils die DRG mit der größten Anzahl von Fällen in der jeweiligen Patientengruppe berücksichtigt. Die der Verweildauer zugrundeliegenden DRGs sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 19: IA/NSTEMI: DRGs und Krankenhausverweildauer

| Population/ Patienten- gruppe | DRG Code | Bezeichnung | VD |
|-------------------------------------|-------------|--|-----|
| IA | F72B | Instabile Angina pectoris ohne äußerst schwere CC | 3,8 |
| NSTEMI | F52B | Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder mit intrakoronarer Brachytherapie | 6,2 |

Quelle: [18]
 AKS: akutes Koronarsyndrom, CC: Komorbidität oder Komplikationen, DRG: Diagnosis-Related Group, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, VD: durchschnittliche Krankenhausverweildauer

In der nachfolgenden Tabelle sind die Behandlungstage pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben.

Tabelle 20: IA/NSTEMI: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr ¹ |
|--|---|---|
| Ticagrelor in Kombination mit ASS | IA/NSTEMI | 361,2 / 358,8 |
| Clopidogrel in Kombination mit ASS | IA/NSTEMI | 361,2 / 358,8 |

Quelle: Fachinformationen [4,10,15-17], eigene Berechnungen.
 1: Unter Abzug von Krankenhausverweildauern der IA-DRG / NSTEMI-DRG.
 ASS: Acetylsalicylsäure, DRG: Diagnosis-Related Group, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In der nachfolgenden Tabelle wird der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) angegeben. Die Angaben basieren auf dem Amtlichen ATC-Index (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem) mit DDD-Angaben für das Jahr 2011 des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) [19]. Es ist zu berücksichtigen, dass für Ticagrelor bislang keine DDD festgelegt wurde.

Tabelle 21: IA/NSTEMI: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|
| Ticagrelor in Kombination mit ASS | Bislang keine festgelegt. 365 DDD (1 Tablette O unabhängig von der Wirkstärke) |
| Clopidogrel in Kombination mit ASS | 365 DDD (75 mg) 365 DDD (1 Tablette O unabhängig von der Wirkstärke) |
| Quelle: [19] ASS: Acetylsalicylsäure, DDD: Defined Daily Dose | |

Zusätzlich wurde für die weiteren Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Packung ermittelt. Bei den verschiedenen Packungsgrößen verbleibender Verwurf am Jahresende wurde hierbei nicht berücksichtigt. Eine Berechnung der Kosten pro DDD wäre exakter. Da im Dossier des pU jedoch die weiteren Kostenangaben bezogen auf Packungen erfolgen, wurde diese Einheit auch den nachfolgenden Berechnungen zugrunde gelegt. Diese Berechnungen basieren auf den in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen. Für ASS wurde einheitlich eine Tagesdosis von 100 mg angenommen. Dies entspricht den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und spiegelt sich auch in den deutschen Verordnungszahlen wieder [20]. Danach werden zur Thrombozytenaggregationshemmung in Deutschland zum weitaus größten Teil ASS-Präparate in einer Dosierung von 100 mg täglich verschrieben [21]. Es wurde jeweils der Jahresdurchschnittsverbrauch bezogen auf die größte N1-Packungs- und N3-Packungsgröße ermittelt. Zur Vereinfachung wurde für ASS jeweils nur die größte Packung (N3) angegeben.

Tabelle 22: IA/NSTEMI: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Packung

| Patienten- gruppe | Bezeichnung der Therapie | Wirk- stärke (mg) | Menge pro Packung (Tabletten) | Packungs- größe | Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr ¹ | Jahres-durch- schnitts- verbrauch (Packungen) |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------|---|--|
| IA/NSTEMI | Ticagrelor | 90 mg | 56 | N1 | 361,2 / 358,8 | 12,90 / 12,81 |
| | | | 100 | N3 | 361,2 / 358,8 | 7,22 / 7,18 |
| | Kombination mit ASS | 100 mg | 100 | N3 | 361,2 / 358,8 | 3,61 / 3,59 |
| | Clopidogrel | 75 mg | 28 | N1 | 361,2 / 358,8 | 12,90 / 12,81 |
| | | | 100 | N3 | 361,2 / 358,8 | 3,61 / 3,59 |
| | Kombination mit ASS | 100 mg | 100 | N3 | 361,2 / 358,8 | 3,61 / 3,59 |

Quelle: Fachinformationen [4,10,15-17], *eigene Berechnungen kursiv*.
 1: Unter Abzug von Krankenhausverweildauern der IA-DRG / NSTEMI-DRG.
 ASS: Acetylsalicylsäure, DRG: Diagnosis-Related Group, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-
 Streckenhebungsinfarkt

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der nachfolgenden Tabelle sind die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) angegeben. Für die Nachvollziehbarkeit der Berechnungen wurde in Klammern jeweils der Name des Präparats sowie bei den Apothekenabgabepreisen die Packungsgröße (Menge in Tabletten) angegeben. Zusätzlich zu den Angaben und Berechnungen des Instituts sind jeweils in der rechten Spalte die Angaben des pU aus dem Dossier aufgeführt.

Die Apothekenabgabepreise sowie die Angaben zu den Rabatten wurden der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand 01.06.2011, maßgebliches Datum der Angaben aus dem Dossier des pU) entnommen. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise wurden jeweils die günstigsten Preise pro Packung berücksichtigt, sowohl bei Originalpräparaten als auch bei Generika. Weiterhin war Bedingung, dass die Präparate in Deutschland im Handel verfügbar sind (Präparate mit der Kennzeichnung „Außer Vertrieb“ wurden nicht berücksichtigt). Bei den Originalpräparaten wurden keine Importarzneimittel berücksichtigt.

Für die Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende Rabatte berücksichtigt:

- Rabatt auf den Abgabepreis des pU (§ 130a Abs. 1 und Abs. 1a SGB V): Für nicht festbetragsfähige Arzneimittel 16 % (gültig bis zum 31.12.2013), für Generika (Clopidogrel) ein reduzierter sogenannter Herstellerrabatt von 6 %, kein Herstellerrabatt

für festbetragsfähige Arzneimittel (ASS 100 mg N3-Packung), deren Abgabepreis 30 % unter dem jeweiligen Festbetrag liegt.

- Apothekenrabatt (§ 130 Abs. 1 SGB V): Für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel von 2,05 € bzw. 5 % für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Tabelle 23: IA/NSTEMI: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) (Angaben pU, Modul 3, Abschnitt 3.3.3) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 Abs. 1 und §130a Abs. 1 und 1a SGB V in Euro | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Angaben pU, Modul 3, Abschnitt 3.3.3) |
|--|---|--|--|--|
| Ticagrelor (Brilique®) | 99,14 (56 Tabletten) 169,46 (100 Tabletten) | 99,14 (56 Tabletten) 169,46 (100 Tabletten) | 85,98 147,57 | 88,03 149,62 |
| Clopidogrel (z. B. Plavix®) | 84,67 (28 Tabletten) 277,58 (100 Tabletten) | 84,67 (28 Tabletten) 277,58 (100 Tabletten) | 73,31 242,27 | 75,36 244,32 |
| Clopidogrel (z. B. Iscover®) | 81,43 (28 Tabletten) 266,05 (100 Tabletten) | Keine Angaben. | 70,47 232,17 | Keine Angaben. |
| Clopidogrel (z. B. Clopidogrel HORMOSAN) | 16,77 (28 Tabletten) 39,97 (100 Tabletten) | 26,81 (28 Tabletten) ¹ 57,54 (50 Tabletten) ¹ 74,28 (100 Tabletten) ¹ | 14,40 36,52 | 26,02 ¹ 55,31 ¹ 71,27 ¹ |
| ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 3,20 (100 Tabletten) | Keine Angaben. | 3,04 | Keine Angaben. |

Quelle: Lauer-Taxe (Stand 01.06.2011), Angaben pU, *eigene Angaben und Berechnungen kursiv*.
1: Im Dossier Angabe des durchschnittlichen Generikapreisniveaus.
ASS: Acetylsalicylsäure, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer, SGB: Sozialgesetzbuch

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation aufgeführt. Die Angaben basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen laut Fachinformation nur bei Ticagrelor. Angaben wie Empfehlungen zu regelmäßigen Kontrollen auf Anzeichen von Blutungen und allergische Reaktionen z. B. sind zu unspezifisch und lassen sich bei allen hier aufgelisteten Arzneimitteln finden, sodass das Institut davon ausgeht, dass diese Art der Überprüfung im ärztlichen Gespräch bzw. in der ärztlichen Untersuchung, die bei der vorliegenden Erkrankung regelhaft (quartalsweise) stattfindet, in Form einer Anamnese oder Untersuchung umgesetzt wird.

Tabelle 24: IA/NSTEMI: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| Ticagrelor | IA/NSTEMI | Überprüfung der Nierenfunktion | 1x nach dem 1. Monat; danach entsprechend der medizinischen Routine | 5x Bestimmung der Kreatinin-clearance ¹ |
| Quelle: Fachinformation [10]. 1: Annahme 1x nach dem ersten Monat sowie 1x pro Quartal. AKS: akutes Koronarsyndrom, GKV: gesetzliche Krankenversicherung | | | | |

In der nachfolgenden Tabelle sind die Kosten der benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit aufgeführt. Die Überprüfung der Nierenfunktion erfolgt ambulant im Allgemeinen mit der EBM-Ziffer 32124 (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Stand 03/2011).

Tabelle 25: IA/NSTEMI: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Einheit in Euro |
|---|----------------------------|
| Überprüfung der Nierenfunktion (EBM Ziffer 32124 Endogene Kreatinin-clearance nach der MDRD-Formel) | 0,80 |
| Quelle: [22] EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease | |

Angaben zu Jahrestherapiekosten

In der nachfolgenden Tabelle sind die Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben. Aufgrund der

fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Kosten sind die Angaben für Ticagrelor jeweils um 4 € zu erhöhen, da die Kontrollen der Nierenfunktion, wie angenommen addiert werden müssen. Zusätzlich zu den Angaben und Berechnungen des Instituts sind jeweils in der rechten Spalte die Angaben des pU aus dem Dossier aufgeführt.

Tabelle 26: IA/NSTEMI: Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient

| Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹ | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben pU; Modul 3, Abschnitt 3.3.5) |
|---|--|---|---|
| IA/NSTEMI | Ticagrelor (Brilique®) | 1069,46 / 1063,55 | 1092,23 |
| | Kombination mit ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 10,97 / 10,91 | Keine Angaben. |
| | Summe Ticagrelor+ASS | 1080,43 / 1074,46 | Keine Angaben. |
| | Clopidogrel (z. B. Plavix®) | 874,59 / 869,75 | 891,77 |
| | Clopidogrel (z. B. Iscover®) | 838,13 / 833,49 | Keine Angaben. |
| | Clopidogrel (z. B. Clopidogrel HORMOSAN) | 131,84 / 131,11 | 260,14 |
| | Kombination mit ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 10,97 / 10,91 | Keine Angaben. |
| | Summe Clopidogrel+ASS² | 142,81 / 142,02 | Keine Angaben. |
| <p>Quelle: Lauer Taxe (Stand 01.06.2011), Fachinformationen [4,10,15-17], Angaben pU, <i>eigene Berechnungen kursiv</i>.</p> <p>1: Angaben bezogen auf die Verwendung der jeweils größten Packungsgröße. Zwei Angaben, da die angenommenen Behandlungstage unter Abzug zweier verschiedener Krankenhausverweildauern (DRGs für IA und NSTEMI) berechnet wurden. Die Herleitung des Packungsverbrauchs pro Jahr erfolgte tagesgenau (Verwurf nicht berücksichtigt). Für Ticagrelor wurde eine zweimal tägliche Gabe berücksichtigt und es wurden 4€ pro Jahr und Patient für die Kontrolle der Nierenfunktion addiert.</p> <p>2: Angabe für Kombinationstherapie aus Clopidogrel-Generikum + ASS.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure, DRG: Diagnosis-Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

Ergänzend sind in der nachfolgenden Tabelle die Jahrestherapiekosten ohne gesetzlich vorgeschriebene Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) angegeben.

Tabelle 27: IA/NSTEMI: Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient, ohne gesetzlich vorgeschriebene Rabatte

| Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹ |
|---|--|---|
| IA/NSTEMI | Ticagrelor (Brilique®) | 1227,50 / 1220,72 |
| | Kombination mit ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 11,55 / 11,49 |
| | Summe Ticagrelor+ASS | 1239,05 / 1232,21 |
| | Clopidogrel (z. B. Plavix®) | 1002,06 / 996,51 |
| | Clopidogrel (z. B. Iscover®) | 960,44 / 955,12 |
| | Clopidogrel (z. B. Clopidogrel HORMOSAN) | 144,29 / 143,49 |
| | Kombination mit ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 11,55 / 11,49 |
| | Summe Clopidogrel+ASS² | 155,84 / 154,98 |
| <p>Quelle: Lauer Taxe (Stand 01.06.2011), Fachinformationen [4,10,15-17], <i>eigene Berechnungen kursiv.</i> 1: Angaben bezogen auf die Verwendung der jeweils größten Packungsgröße. 2 Angaben, da die angenommenen Behandlungstage unter Abzug zweier verschiedener Krankenhausverweildauern (DRGs für IA und NSTEMI) berechnet wurden. Die Herleitung des Packungsverbrauchs pro Jahr erfolgte tagesgenau (Verwurf nicht berücksichtigt). Für Ticagrelor wurde eine 2-mal tägliche Gabe berücksichtigt und es wurden 4€ pro Jahr und Patient für die Kontrolle der Nierenfunktion addiert. 2: Angabe für Kombinationstherapie aus Clopidogrelgenerikum + ASS. ASS: Acetylsalicylsäure, DRG: Diagnosis-Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt</p> | | |

3.2 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

3.2.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 des Dossiers.

3.2.1.1 Allgemeine Bemerkungen

Sowohl die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als auch zu den Kosten werden für alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS gesamt) gemacht und werden nicht nach Indikationen aufgeschlüsselt. Der pU folgt damit nicht den Vorgaben des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (siehe Abschnitt 2.7.1) für die Indikationen IA/NSTEMI, STEMI (PCI), STEMI (medikamentös) und STEMI (CABG). Ausgenommen davon sind die Angaben zur Anzahl der Patienten, für die ein therapeutischer Zusatznutzen reklamiert wird, die nach Indikationen getrennt dargestellt werden. In der Folge können aber nicht alle zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt werden. Für die Indikation STEMI (CABG) fehlen jeweils Angaben zur Vergleichstherapie ASS-Monotherapie.

Weiterhin wird in Abschnitt 3.3.4 des Dossiers eine gesundheitsökonomische Analyse präsentiert. Dies entspricht nicht den im Dossier geforderten Inhalten. Die daraus resultierenden Angaben und Ergebnisse werden nicht berücksichtigt und nicht bewertet.

3.2.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Eine schärfer herausgearbeitete Definition der Zielpopulation wäre aus Sicht des Instituts wünschenswert. Die Angaben beziehen sich zum Teil auf die Indikation ischämische Herzkrankheit, die für das Anwendungsgebiet von Ticagrelor zu weit ist.

3.2.1.3 Therapeutischer Bedarf

Zwar wird ein – wenn auch wenig konkreter – therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung erläutert, wie dieser aber speziell durch Ticagrelor gedeckt werden kann, bleibt anhand der Angaben im Dossier unklar.

3.2.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Einige Angaben des pU zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind nicht belastbar. Dies wird nachfolgend dargestellt. Zur Verdeutlichung werden dabei den Angaben des pU exemplarisch Zahlen aus anderen Quellen gegenübergestellt.

Die Angaben des pU werden nicht getrennt nach Inzidenz und Prävalenz aufgeführt. Erst später im Verlauf des Dossiers wird vonseiten des pU argumentiert, dass Periodenprävalenz und Inzidenz bezogen auf das AKS identisch seien.

Der Hinweis auf die Änderung der Einteilung des AKS durch die Weltgesundheitsorganisation WHO im Jahr 2000 ist richtig, dürfte aber mehr als 10 Jahre nach dieser Änderung für die Erhebung von Daten zur Prävalenz und Inzidenz nicht entscheidend sein, da in der Zwischenzeit eine Anpassung der Erfassung erfolgt sein müsste.

Die Angaben aus Möllemann et al. (2008) mit mehr als 400 000 Fällen des AKS per annum scheinen im Abgleich mit den weiteren Quellen in diesem Abschnitt plausibel. Die Herkunft der Angaben in der Publikation bleibt jedoch unklar. Die angegebene Zahl wird auch nur im englischsprachigen Abstract des deutschsprachigen Artikels erwähnt. Das Institut weist darauf hin, dass die Zahlen aus dem Herzbericht (Bruckenberg 2009) und aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) – im Übrigen berichten beide Quellen dieselben Zahlen – die Anzahl der AKS-Fälle pro Jahr überschätzen, da in beiden Quellen u. a. sowohl Fälle der stabilen als auch der instabilen Angina pectoris eingeschlossen werden. Die Angaben aus der GBE-Bund (2009) stimmen. Es ist jedoch anzumerken, dass auch separate Angaben für die instabile Angina pectoris vorliegen, die nicht herangezogen wurden (International Classification of Diseases [ICD]-10 I20.0: 131 982 vollstationäre Fälle mit IA).

Weiterhin werden die Ergebnisse aus einer Routinedatenanalyse des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) (Höer und Berendt [2011]) auf der Basis von Daten der Barmer

Ersatzkasse der Jahre 2004 bis 2008 berichtet. Im Rahmen dieser Analyse wurde die Jahresprävalenz des AKS für das Jahr 2008 geschätzt. Ohne rezidivierende Myokardinfarkte ergeben sich daraus 383 232 Fälle pro Jahr. Die angegebenen Zahlen erscheinen zwar im Abgleich mit den anderen Quellen plausibel, sind aber auf Basis der beigefügten Anlage nicht nachvollziehbar. So wird nicht erläutert, warum in die Analyse nur 110 000 Versicherte einbezogen wurden, obwohl im betrachteten Zeitraum 2004 bis 2008 220 000 Versicherte mindestens ein stationäres AKS-Ereignis hatten. Für die Hochrechnung wird in Unkenntnis der Versichertenstruktur der Barmer Ersatzkasse angenommen, dass diese der Verband der Ersatzkassen(VdEK)-Altersstruktur entspreche. In der vom pU beigefügten Anlage, der KM6-Statistik des Bundesgesundheitsministeriums (BMG 2008) wird jedoch die Altersstruktur für die gesamte GKV dargestellt. Daher bleiben die zugrundeliegenden Annahmen unklar. Es fehlen Angaben zur konkreten Berechnung.

Weitere Daten liegen aus einer Studie von IMS Health (Rex 2010, Angaben aus Modul 5) zu einem Ärztepanel vor. Die Annahmen z. B. zu ärztespezifischen Hoppingfaktoren werden nicht hergeleitet und begründet.

Zielpopulationen

Für die Angaben der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum IA/NSTEMI wird keine Referenz angegeben.

Die Angabe aus der GBE-Bund (2009) von ähnlich vielen Fällen der IA und des NSTEMI ist unklar, da die konkreten Fallzahlen und die zugrunde gelegten ICD-10 Kodierungen für IA und NSTEMI fehlen. Damit bleibt die Zahl von 223 200 Fällen von NSTEMI nicht nachvollziehbar. Beispielhaft sei an dieser Stelle eine eigene Berechnung angeführt, die unter Zugrundelegung der ICD-10 Kodierung I21.4 für NSTEMI und I20.0 für IA eine Fallzahl von 248 521 (I20.0: 131 982; I21.4: 116 539) ergibt. Die resultierende Abweichung von etwa 10 % liegt in einer relevanten Größenordnung, weshalb die Angaben des pU nicht als belastbar angesehen werden können.

Bei den Angaben aus dem Herzbericht (Bruckenberg 2009) handelt es sich um einen Umrechnungsfehler bei entsprechender Rundung. Nimmt man an, wie dort ablesbar, dass 333,6 Fälle auf 100 000 männliche Einwohner 2008 mit akutem Myokardinfarkt hospitalisiert waren, ergibt sich eine Inzidenz von 0,3 % (angegeben sind 3,3 %). Ebenso wird die Rate für die Frauen um eine 10er-Potenz zu hoch angegeben (0,19 % statt der angegebenen 1,9 %). Darüber hinaus ist die Inzidenz bei der Altersgruppe der 25- bis 74-Jährigen auf Basis der beigefügten Anlage (Auszüge aus dem Herzbericht) nicht nachvollziehbar.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Die Annahmen für die vom pU vorgetragenen Schätzungen und die konkrete Berechnung der Prävalenz und Inzidenz werden nicht dargestellt. Daher sind die Angaben auf Basis der beigefügten Anlagen und der Erläuterungen im Dossier nicht nachvollziehbar. Beispielsweise verweisen die Autoren auf eine Abnahme der Inzidenz der IA um über 7 % in den nächsten 5

Jahren, meinen damit aber vermutlich eine jährliche Abnahme von jeweils mehr als 7 %. Weiterhin wird beim akuten Myokardinfarkt nicht zwischen dem NSTEMI und STEMI differenziert, was auf Basis der Angaben in der beigefügten Anlage möglich wäre. Zwar wird angedeutet, dass sich die Gruppe NSTEMI hinter der Diagnose subendothelialer Myokardinfarkt verbirgt, nähere Angaben für die Jahre ab 2011 folgen daraus jedoch nicht.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird aus der oben dargestellten Routinedatenanalyse des IGES (Höer und Berendt 2011) abgeleitet. Die Angaben sind auf Basis der angefügten Anlagen, wie oben beschrieben, nicht nachvollziehbar.

Im Weiteren werden vom pU die Kontraindikationen und deren Anteil an der Zielpopulation dargestellt. Als Kontraindikationen werden die Dialyse bei manifester Niereninsuffizienz sowie mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen genannt. Diese Aufzählung ist nicht vollständig, da in der Fachinformation zu Ticagrelor weitere Kontraindikationen genannt werden (z. B. aktive pathologische Blutung, intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte). Laut den Angaben des pU liegt der Anteil der Patienten, für die die Therapie mit Ticagrelor kontraindiziert ist, bei 3 bis 5 %. Ob dies auch Patienten einschließt, die nicht explizit vom pU genannt wurden (s. o.), ist unklar. Den vom pU herangezogenen Quellen Grabowski 2009 und Heller 2008 finden sich aber nur Angaben zur Rate der Patienten mit Niereninsuffizienz. Diese weichen zum einen, offenbar aufgrund unterschiedlicher Definitionen, deutlich voneinander ab (3,5 % in Grabowski 2009 vs. ca. 20 % in Heller 2008). Zum anderen finden sich keine Angaben für die eigentlich interessierende Gruppe der Patienten, die dialysiert werden. Letztlich ist damit die Anzahl von 15 289 Patienten (entspricht 4 % der vom pU angenommenen Zielpopulation, also dem Mittelwert der Angabe 3 bis 5 %), die laut pU wegen Kontraindikationen nicht mit Ticagrelor behandelt werden können, nicht nachvollziehbar.

Weiterhin werden auf Basis der Routinedatenanalyse des IGES Patienten in der GKV ohne relevante Gerinnungshemmer abgezogen. Diese Annahme ist zu hinterfragen. Diese Information wäre für die Angabe der Versorgungsanteile relevant.

Wünschenswert wäre hier eine Erklärung gewesen, dass sich die dann ergebenden Anteile für NSTEMI und STEMI auf Grundlage der ungerundeten Werte aus der IGES-Routinedatenanalyse mit 72,12 % und 27,88 % ergeben. Weiterhin erscheint die daraus abgeleitete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgrund der Annahme eines um 40 % reduzierten Versorgungsanteils zu gering.

3.2.1.5 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In Tabelle 3-2 des Dossiers ergibt sich das Problem, dass zur Berechnung der Anzahl der Patienten in den einzelnen Indikationen verschiedene Daten kombiniert wurden. Dies wird zum einen nicht erläutert; zum anderen ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Werte in den

herangezogenen Quellen eine Unsicherheit, die nicht weiter adressiert wird. So wird die Aufteilung auf IA/NSTEMI und STEMI auf der Grundlage der Routinedatenanalyse des IGES (Höer und Behrendt 2011) vorgenommen. Dort ist z. B. angegeben, dass der Anteil der Patienten mit STEMI an der Gruppe der Patienten mit AKS bei etwa 28 % liegt. Diese Daten werden dann mit Daten aus Abbildung 7 (Modul 3, S. 36 mit Verweis auf Anonym [2010]) kombiniert. Die Angaben in Abbildung 7 gehen jedoch bereits von einer anderen Verteilung der Indikationen insgesamt aus (Anteil der Patienten mit STEMI ca. 36 %), sodass auch fraglich ist, ob die Verteilung der Behandlungsstrategien beim STEMI laut Abbildung 7 auf die Patientenzahlen aus Höer und Behrendt 2011 übertragbar ist. Darüber hinaus lassen sich die Angaben in Abbildung 7 nicht aus der angegebenen Quelle Anonym 2010 entnehmen. Dies gilt sowohl für die Verteilung der Indikationen als auch für die Verteilung der Behandlungsstrategien innerhalb der jeweiligen Indikation. Die Verteilung der Indikationen und der Behandlungsstrategien ist laut Anonym 2010 (Modul 5) wie folgt:

- STEMI (19 % der Gesamtpopulation): 87 % PCI, 6 % CABG, 7 % medikamentös
- NSTEMI (36 % der Gesamtpopulation): 79 % PCI, 6 % CABG, 14 % medikamentös
- IA (45 % der Gesamtpopulation): 70 % PCI, 6 % CABG, 24 % medikamentös

Zusammenfassend sind die Angaben zur Verteilung der Indikationen und der Behandlungsstrategien mit großer Unsicherheit behaftet und zum großen Teil anhand der genannten Quellen nicht nachvollziehbar.

Die in diesem Abschnitt vom pU verorteten Angaben zum vermeintlichen Einsparpotenzial durch die Anwendung von Ticagrelor entsprechen nicht den vom Dossier geforderten Inhalten und werden daher nicht berücksichtigt bzw. bewertet.

3.2.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 des Dossiers.

3.2.2.1 Behandlungsdauer

Es fehlen vollständig die Angaben zum Behandlungsmodus der zusätzlichen Gabe von ASS sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS-Monotherapie in der Indikation STEMI (CABG). Des Weiteren werden keine Angaben zur Aufsättigungsdosis gemacht.

3.2.2.2 Verbrauch

Die Angaben sind unvollständig. In Tabelle 3-5 des Dossiers wird die Anzahl der Defined Daily Doses (DDD) pro Jahr, jedoch nicht die konkrete DDD angegeben. Nähere Erläuterungen im Text folgen nur für Clopidogrel. Weiterhin fehlen auch hier Angaben zur DDD von ASS.

3.2.2.3 Kosten

Bei der Berechnung der Apothekenabgabepreise für die Originalpräparate von Clopidogrel (Plavix[®]) und Prasugrel (Efient[®]) werden die jeweils höchsten Preise angenommen. Die Berechnung des durchschnittlichen Generikapreises von Clopidogrel ist auf Basis der angefügten Anlage (Anonym 2011) nicht nachvollziehbar. Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde nur der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V), nicht aber der Apothekenrabatt (§ 130 Abs. 1 SGB V) berücksichtigt.

Es werden keine Angaben zum Apothekenabgabepreis bzw. zu den Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von ASS gemacht.

3.2.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Für Ticagrelor wird laut Fachinformation nach 1 Monat und dann wiederholt sowie insbesondere bei Gruppen mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und bei gleichzeitiger Einnahme von Sartanen eine Kontrolle der Nierenfunktion bzw. des Kreatininspiegels gefordert. Es bleibt unklar, ob dies unter „andere Untersuchungen“ in Tabelle 3-7 subsumiert wurde. Weiterhin sind die Angaben zu Clopidogrel z. B. zu Krankenhaustagen oder zur PCI, etc. nicht von der Fachinformation gedeckt, sondern allein aus der ab S. 50 (Modul 3 des Dossiers) dargestellten gesundheitsökonomischen Analyse abgeleitet. Dasselbe gilt für die Angaben zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen (z.B. Krankenhaustage) und deren Preisen in Tabelle 3-8. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Berechnungen der Zusatzkosten für die Population auf den nicht nachvollziehbaren Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basieren.

3.2.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben werden wiederum nicht nach Indikationen getrennt gemacht. Weiterhin fehlen Angaben zur Kombinationstherapie mit ASS und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS-Monotherapie.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Berechnungen der Kosten für die Population auf den nicht nachvollziehbaren Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basieren.

3.2.2.6 Versorgungsanteile

Die Annahme, dass die aus der Routinedatenanalyse des IGES (Höer und Berendt 2011) resultierenden Versorgungsanteile von Clopidogrel auf Ticagrelor übertragbar sind, ist nachvollziehbar. Die Differenzierung nach Indikationen fehlt.

3.2.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den o. g. Kritikpunkten zur Beschreibung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und zur Beschreibung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die vom pU angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus sind auch die Angaben des pU zu den Kostenkomponenten nicht anwendbar. Insgesamt sind die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die GKV aufgrund dieser nicht nachvollziehbaren Angaben zur epidemiologischen Basis einerseits sowie zu den jeweiligen Kostenkomponenten andererseits nicht verwertbar.

Eine exemplarische Darstellung der korrigierten Kostenkomponenten für die Indikation IA/NSTEMI ist dem vorangestellten Abschnitt 3.1 zu entnehmen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilern dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 und 2.2 des Dossiers.

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Ticagrelor und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Insbesondere aufgrund der in Abschnitt 2.7.1 dieser Dossierbewertung dargestellten Aufteilung des Anwendungsgebiets und des Zulassungsstatus der Vergleichstherapien bleibt unklar, warum nur Clopidogrel und Prasugrel, nicht jedoch ASS hinsichtlich ihres Wirkmechanismus besprochen werden. Des Weiteren fehlen bei der Darstellung des internationalen Zulassungsstatus in Abschnitt 2.2.3 des Dossiers Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet für Großbritannien und Nordirland.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind jedoch insbesondere im Abgleich mit den Inhalten von Abschnitt 3.4.3 des Dossiers (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) und Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Ticagrelor [10] nicht umfassend. Es befinden sich dort z. B. Angaben zu besonderen Warnhinweisen für Patienten mit Blutungsneigung, welche in Abschnitt 3.4.1 des Dossiers nicht dargestellt werden. Des Weiteren lassen sich Abschnitt 3.4.1 des Dossiers bzw. der Fachinformation von Ticagrelor Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entnehmen, die mit zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einhergehen und daher in Abschnitt 3.3.4 des Dossiers bei der Kostenberechnung hätten berücksichtigt werden müssen. Dies ist jedoch nicht erfolgt (siehe Abschnitt 3.2.2). Es handelt sich hierbei insbesondere um die obligate ASS-Begleittherapie und die standardmäßige Kontrolle der Nierenfunktion nach 1 Monat.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung: Im Rahmen der Kostenberechnung erfolgte eine Neuberechnung, bei der die Zusatzkosten für die obligate

ASS-Begleittherapie und die Kontrolle der Nierenfunktion berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 3.2.2).

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

In der nachfolgenden Tabelle wird das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ticagrelor dargestellt. Die Aufteilung in 4 Indikationen folgt dabei der Festlegung des G-BA einschließlich der Bestimmung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 28: Zusammenfassung - Ticagrelor: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet von Ticagrelor (in Kombination mit ASS), Aufteilung in Krankheitsentitäten / Indikationen | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|------------------------------------|--|
| Instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI) | Clopidogrel in Kombination mit ASS | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentös behandelten Patienten | Clopidogrel in Kombination mit ASS | Zusatznutzen nicht belegt |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde | Prasugrel in Kombination mit ASS | Zusatznutzen nicht belegt |
| Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde | ASS-Monotherapie | Zusatznutzen nicht belegt |
| ASS: Acetylsalicylsäure, CABG: aortokoronare Bypassoperation, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris / Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, PCI: perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt | | |

5.3 Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die vom pU im Dossier angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheit behaftet. Hieraus ergeben sich

Konsequenzen für die Angabe von Jahrestherapiekosten für die GKV, wie im folgenden Abschnitt ausgeführt.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Wie im Vorabschnitt erwähnt, ist die vom pU im Dossier angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus sind auch die Angaben des pU zu den Kostenkomponenten nicht anwendbar. Insgesamt sind die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die GKV aufgrund dieser nicht nachvollziehbaren Angaben zur epidemiologischen Basis einerseits sowie zu den jeweiligen Kostenkomponenten andererseits nicht verwertbar.

Im Folgenden werden exemplarisch für die Indikation IA/NSTEMI Jahrestherapiekosten pro Patient – hergeleitet anhand korrigierter Kostenkomponenten – aufgeführt. Diese Angaben erlauben unter Hinzuziehung einer geeigneten Patientenzahl die Berechnung von Jahrestherapiekosten für die GKV.

Tabelle 29: Zusammenfassung - Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient

| Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro, nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ¹ | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro, ohne gesetzlich vorgeschriebene Rabatte ¹ |
|--|--|---|--|
| IA/NSTEMI | Ticagrelor (Brilique®) | 1069,46 / 1063,55 | 1227,50 / 1220,72 |
| | Kombination mit ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 10,97 / 10,91 | 11,55 / 11,49 |
| | Summe Ticagrelor+ASS | 1080,43 / 1074,46 | 1239,05 / 1232,21 |
| | Clopidogrel (z. B. Plavix®) | 874,59 / 869,75 | 1002,06 / 996,51 |
| | Clopidogrel (z. B. Iscover®) | 838,13 / 833,49 | 960,44 / 955,12 |
| | Clopidogrel (z. B. Clopidogrel HORMOSAN) | 131,84 / 131,11 | 144,29 / 143,49 |
| | Kombination mit ASS (z. B. ASS 1A Pharma TAH) | 10,97 / 10,91 | 11,55 / 11,49 |
| | Summe Clopidogrel+ASS² | 142,81 / 142,02 | 155,84 / 154,98 |
| <p>Quelle: Lauer Taxe (Stand 01.06.2011), Fachinformationen [4,10,15-17].</p> <p>1: Angaben bezogen auf die Verwendung der jeweils größten Packungsgröße. 2 Angaben, da die angenommenen Behandlungstage unter Abzug zweier verschiedener Krankenhausverweildauern (DRGs für IA und NSTEMI) berechnet wurden. Die Herleitung des Packungsverbrauchs pro Jahr erfolgte tagesgenau (Verwurf nicht berücksichtigt). Für Ticagrelor wurde eine zweimal tägliche Gabe berücksichtigt und es wurden 4 €pro Jahr und Patient für die Kontrolle der Nierenfunktion addiert.</p> <p>2: Angabe für Kombinationstherapie aus Clopidogrelgenerikum + ASS.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure, DRG: Diagnosis-Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IA/NSTEMI: Instabile Angina pectoris/Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt</p> | | | |

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Eine generelle Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln ist grundsätzlich die korrekte Behandlung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, d.h. im zugelassenen Indikationsgebiet, mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Ticagrelor für dieses Arzneimittel dargestellt sind.

Gegenanzeigen für die Anwendung von Ticagrelor sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation wie folgt beschrieben:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile*
- *Aktive pathologische Blutung*
- *Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*
- *Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation)*
- *Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation)*

Hinsichtlich der erforderlichen Diagnostik, der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, der Infrastruktur und der Berücksichtigung von Interaktionen mit Lebensmitteln sowie erforderlicher Notfallmaßnahmen gibt es für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ticagrelor keine spezifischen Vorgaben. Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Im European Public Assessment Report für Brilique gibt es keinen Anhang IV, da es für Ticagrelor keine Anforderungen oder Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren Einsatz gibt, die im Anhang IV abzubilden wären.

AstraZeneca gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.

Die Maßnahmen, welche für Brilique im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.“

6 Literatur

Anmerkung: An dieser Stelle erfolgt die Referenzierung der innerhalb dieser Dossierbewertung explizit zitierten Textstellen. Es erfolgt jedoch keine Referenzierung der im Dossier des pU zitierten – und innerhalb der Dossierbewertung diskutierten – Textstellen. Diese sind im Text eindeutig und in Anlehnung an die Benennung im Dossier benannt und somit den Referenzlisten des Dossiers zu entnehmen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag A09-02 [online]. 16.03.2011 [Zugriff: 05.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A09-02_Vorbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
4. Sanofi Aventis. Plavix 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2011 [Zugriff: 11.07.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Lilly, Daiichi Sankyo. Efient: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 11.07.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Kelm M, Strauer BE. Das akute Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris; Herzinfarkt. Internist (Berl) 2005; 46(3): 265-274.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A04-01B [online]. 28.01.2009 [Zugriff: 05.09.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 43). URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361(11): 1045-1057.
10. Astra Zeneca. Brilique 90 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 11.07.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A09-02 [online]. 11.07.2011 [Zugriff: 05.09.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
12. Eli Lilly. A double-blind, randomized, multicenter, dose-ranging trial of CS-747 compared with clopidogrel in subjects undergoing percutaneous coronary intervention: study no H7T-MC-TAAH; clinical study summary [online]. In: ClinicalStudyResults.org. 24.02.2009 [Zugriff: 01.04.2010]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8927_0.pdf.
13. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111(25): 3366-3373.
14. Center for Drug Evaluation and Research. Prasugrel: application number 22-307; medical review(s); part 1-31 [online]. 28.04.2008 [Zugriff: 25.01.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm.
15. Hormosan Pharma. Clopidogrel-Hormosan 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2010 [Zugriff: 24.08.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Bristol-Myers Squibb. Iscover 75mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2011 [Zugriff: 24.08.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Bayer. Aspirin protect 100 mg/- 300 mg [online]. 11.2010 [Zugriff: 25.08.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG V2009/2011 HA-Report-Browser [online]. [Zugriff: 11.08.2011]. URL: <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/2859>.
19. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK des AOK-Bundesverbandes. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011 [online]. 2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtl_atc-index_0111.zip.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-30.

21. Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2010: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2010.

22. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen [online]. 08.06.2011 [Zugriff: 23.08.2011]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>.

23. Djulbegovic B, Kumar A, Soares HP, Hozo I, Bepler G, Clarke M et al. Treatment success in cancer: new cancer treatment successes identified in phase 3 randomized controlled trials conducted by the National Cancer Institute; sponsored cooperative oncology groups, 1955 to 2006. Arch Intern Med 2008; 168(6): 632-642.

24. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. Biometrics 1980; 36(2): 343-346.

Anhang A – Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene

Gemäß § 5 Abs. 4 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV [1]) ist im Dossier darzulegen und folgerichtig auch zu bewerten, „in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt“. In § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV findet sich dazu eine Einteilung in 6 Kategorien: (1) erheblicher Zusatznutzen, (2) beträchtlicher Zusatznutzen, (3) geringer Zusatznutzen, (4) nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, (5) kein Zusatznutzen, (6) geringerer Nutzen. Weiterhin liefert § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV eine Definition für die unterschiedlichen Kategorien sowie beispielhafte, besonders zu berücksichtigende Kriterien als Orientierung für die Darlegung und Bewertung (Tabelle 30).

Es ergibt sich für die Nutzenbewertung die Aufgabe, auf der Basis dieser Vorgaben das Ausmaß des Zusatznutzens zu operationalisieren. Für die nachfolgenden Überlegungen sind zunächst nur die 3 erstgenannten Kategorien relevant. Die dort formulierten Kriterien beschreiben sowohl qualitative Momente (Art der Zielgrößen), wobei offensichtlich eine Hierarchisierung dieser Zielgrößen intendiert ist, als auch explizit quantitative Momente (z. B. „erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ vs. „moderate Verlängerung der Überlebensdauer“).

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ist der Begriff „Nutzen“ als Effekt definiert und in § 2 Abs. 4 der AM-NutzenV der Begriff „Zusatznutzen“ als ein solcher Effekt im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens neben der hierarchischen Betrachtung von Zielgrößen auch auf der Basis von Effektgrößen oder Effektstärken zu erfolgen hat. Darüber hinaus ist gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV der Schweregrad der Erkrankung zu berücksichtigen.

Die in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV gelieferten Kriterien für das Ausmaß des Zusatznutzens benennen (Rechts-)Begriffe, die zum Teil eindeutig bestimmt (z. B. „Überlebensdauer“, „schwerwiegende Nebenwirkungen“), teilweise weniger eindeutig bestimmt sind (z. B. „Abschwächung schwerwiegender Symptome“). Darüber hinaus sind die Kategorien nicht für alle aufgeführten Kriterien erschöpfend besetzt, z. B. werden für die „Überlebensdauer“ nur Beispiele für die Kategorien (1) und (2) genannt. Es scheint aber nicht plausibel, dass der Verordnungsgeber z. B. einer weniger als „moderaten Verlängerung der Überlebensdauer“ nicht zumindest einen „geringen Zusatznutzen“ anerkennen wollte. Weiterhin erscheint die Zielgröße Lebensqualität, die in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV explizit als Nutzenkriterium formuliert wird, überhaupt nicht in der Kriterienliste für das Ausmaß des Zusatznutzens.

In einem ersten Schritt erscheint es also geboten und sinnvoll, die Kriterienliste anzupassen und zu vervollständigen (Tabelle 31). Dabei wurden die Aspekte „Heilung“ und „spürbare Linderung der Erkrankung“ nicht explizit berücksichtigt, da sie sich durch die Zielgrößen „Überlebensdauer“ (Mortalität) und „schwerwiegende Symptome“ (Morbidität) abbilden lassen.

In einem zweiten Schritt sind Vorgaben an die zu erzielenden Effektgrößen zu definieren (Tabelle 32).

Die Anforderungen an die Effektgrößen, die zur Einstufung eines Zusatznutzens als „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ führen, variieren in Abhängigkeit der Bedeutung der Zielgrößen. Dabei werden die Zielgrößen gemäß ihrer Bedeutung wie folgt gruppiert:

1. Mortalität
2. • schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
• schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen
• Lebensqualität
3. • nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
• nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen.

Für jede Endpunktkategorie wird für die Einstufung eines Ergebnisses in die verschiedenen Ausmaße des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering) jeweils ein gewünschter tatsächlicher Effekt zugrunde gelegt. Allerdings wird das Ausmaß für die unter 3. genannten nicht schwerwiegenden Endpunkte auf „beträchtlich“ und „gering“ beschränkt. Unter Verwendung einer hypothetischen Fallzahlschätzung wird ausgehend von diesem gewünschten Effekt ein Schwellenwert berechnet. Im Sinne einer verschobenen Hypothesengrenze muss ein 95%-Konfidenzintervall diesen Schwellenwert unterschreiten, damit das Ergebnis als erheblicher, beträchtlicher oder geringer Zusatznutzen eingestuft wird (zum Verfahren der Schwellenwertfestlegung siehe unten). Die Schwellenwerte sind umso höher, je weniger schwerwiegend eine Zielgröße ist (siehe Tabelle 32). Dadurch wird der Anforderung nach einer Berücksichtigung der Krankheitschwere Rechnung getragen. Die Verwendung relativer Effektmaße (relatives Risiko) resultiert aus der üblichen Praxis, Effekte in klinischen Studien vorzugsweise als relatives Risiko bzw. Hazard (oder auch Incidence) Ratio auszudrücken.

1. Mortalität

Jegliche zum üblichen Irrtumsniveau 0.05 statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer wird zumindest als „geringer Zusatznutzen“ eingestuft, da für die Mortalität die Anforderung „mehr als geringfügig“ bereits durch den Endpunkt selbst als erfüllt angesehen wird. Als „erheblich“ wird eine Verlängerung der Überlebensdauer bewertet, wenn der aus einem gewünschten Effekt von 0,50 (relatives Risiko) abgeleitete Schwellenwert von 0,85 durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls unterschritten wird. Ein relatives Risiko von 0,50 wurde von Djulbegovic et al. 2008 als Anforderung für einen „Durchbruch“ postuliert [23].

Als „beträchtlicher Zusatznutzen“ wird eine Verlängerung der Überlebensdauer bezeichnet, wenn ein Schwellenwert von 0,95 (gewünschter Effekt: RR = 0,83) unterschritten wird.

2. schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)

schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen

Lebensqualität

Auch für schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen ist jegliche statistisch signifikante Verminderung zumindest ein „geringer Zusatznutzen“, weil die Anforderung „mehr als geringfügig“ bereits durch die Qualität des Endpunkts selbst erfüllt ist. Voraussetzung für die Einstufung eines Zusatznutzens für diese Zielgrößen als „erheblich“ ist in Abgrenzung zu Effekten bezüglich der Mortalität die Unterschreitung eines Schwellenwerts von 0,75 (gewünschter Effekt: RR = 0,17). Um aus diesen Zielgrößen einen erheblichen Zusatznutzen ableiten zu können, soll außerdem das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Dieses zusätzliche Kriterium stützt die Relevanz des Ereignisses auf Populationsebene und trägt den besonderen Anforderungen an diese Kategorie des Zusatznutzens Rechnung. Ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ erfordert – ebenfalls in Abgrenzung zu gewünschten Effekten für die Mortalität – die Unterschreitung eines Schwellenwerts von 0,90 (gewünschter Effekt: RR = 0,67).

Voraussetzung zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Endpunkte zur Lebensqualität ist, dass sowohl die eingesetzten Instrumente als auch die Responsekriterien validiert sind. Liegen solche Ergebnisse dichotom im Sinne von Respondern/Non-Respondern vor, gelten dieselben im vorherigen Absatz genannten Kriterien (relatives Risiko für Non-Response) wie für schwerwiegende Symptome.

3. nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)

nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen

Die Festlegung der gewünschten Effekte und Schwellenwerte für die nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und die nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Nebenwirkungen berücksichtigt den im Vergleich zu den Kategorien 1 und 2 verminderten Schweregrad. Die Einstufung eines Zusatznutzens für diese Zielgrößen als „erheblich“ ist grundsätzlich nicht angezeigt. Voraussetzung für die Einstufung eines Zusatznutzens als „beträchtlich“ ist die Unterschreitung eines Schwellenwerts von 0,80 (gewünschter Effekt: RR = 0,33). Ein „geringer Zusatznutzen“ erfordert die Unterschreitung eines Schwellenwerts von 0,90 (gewünschter Effekt: RR = 0,67). Dies ist in der in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV formulierten Anforderung an einen geringen Zusatznutzen begründet, dass es sich um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung handeln muss. Dem Verfahren ist somit implizit, dass Effekte, die aber nur als geringfügig bewertet werden, zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“ führen.

Ableitung der Schwellenwerte aus den gewünschten Effekten

Die Festlegung von Schwellenwerten für die Grenzen der zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle beruht auf folgender Überlegung:

Den Ausgangspunkt bildet die (fiktive) Planung einer Studie zur Testung der üblichen Hypothesen

$$H_0: RR \geq RR_0 \text{ vs. } H_1: RR < RR_0$$

anhand des relativen Risikos mit $RR_0 = 1$. Durch die Festlegung des Signifikanzniveaus, der Power, des Risikos in der Kontrollgruppe und des tatsächlichen Effekts (RR_1) ergibt sich die benötigte Fallzahl.

Eine solche Studie hätte für alle gegenüber 1 verschobenen Hypothesengrenzen ($RR_0 < 1$) eine geringere Power. Um für eine interessierende verschobene Hypothesengrenze dieselbe Power zu erhalten, die zur Testung der üblichen (nichtverschobenen) Hypothesen festgelegt wurde, muss die Fallzahl erhöht werden – entweder innerhalb der Studie oder durch Kombination mehrerer Studien. Vom Regelfall des Vorliegens von 2 (z. B. pivotalen) Studien ausgehend, kann eine Verdoppelung der Fallzahl angenommen werden. Die Hypothesengrenze für die verschobenen Hypothesen wird dann gerade so gewählt, dass die Power aus 2 Einzelstudien zu den üblichen Hypothesen der Power der gemeinsamen (gepoolten) Analyse zu den verschobenen Hypothesen entspricht. Diese Hypothesengrenze dient als Schwellenwert KI_S für die obere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko.

Der Schwellenwert KI_S wird anhand der Fallzahlformeln für Pearsons χ^2 -Test [24] berechnet und hängt nur vom angenommenen tatsächlichen Effekt (RR_1) ab:

$$KI_S = RR_1 \left(1 - \frac{1}{\sqrt{2}}\right) + \frac{1}{\sqrt{2}}$$

Für die konkrete Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die auf 0,05 Stellen gerundeten Schwellenwerte herangezogen.

Tabelle 30: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Kriterien gemäß AM-NutzenV

| | | | | | |
|---------------------|---|-----------------------------------|---|---|---|
| Zusatznutzen | Erheblich nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierlevanten Nutzens | Heilung | Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer | Langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen | Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen |
| | Beträchtlich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens | Spürbare Linderung der Erkrankung | Moderate Verlängerung der Lebensdauer | Abschwächung schwerwiegender Symptome | Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen Bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen |
| | Gering gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierlevanten Nutzens | | | Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen | Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen |

Tabelle 31: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Kriterien gemäß AM-NutzenV mit Ergänzungen

| | | Zielgrößenkategorie | | | |
|--|--|--|---|---|---|
| | | Überlebenszeit (Mortalität) | Symptome (Morbidität) | Lebensqualität | Nebenwirkungen |
| Zusatznutzen | Erheblich nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens | Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer | Langfristige Freiheit von schwerwiegenden (<i>bzw. schweren</i>) Symptomen (<i>bzw. Folgekomplikationen</i>) | <i>Erhebliche Verbesserung der Lebensqualität</i> | Weitgehende Vermeidung schwerwiegender (<i>bzw. schwerer</i>) Nebenwirkungen |
| | Beträchtlich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens | Moderate Verlängerung der Überlebensdauer | Abschwächung schwerwiegender (<i>bzw. schwerer</i>) Symptome (<i>bzw. Folgekomplikationen</i>) <i>Bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden (<i>bzw. schweren</i>) Symptomen (<i>bzw. Folgekomplikationen</i>)</i> | <i>Bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität</i> | Relevante Vermeidung schwerwiegender (<i>bzw. schwerer</i>) Nebenwirkungen Bedeutsame Vermeidung anderer (<i>nicht schwerwiegender bzw. schwerer</i>) Nebenwirkungen |
| | Gering gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens | <i>Jegliche Verlängerung der Überlebensdauer</i> | <i>Jegliche Verringerung schwerwiegender (<i>bzw. schwerer</i>) Symptome (<i>bzw. Folgekomplikationen</i>)</i> Verringerung von nicht schwerwiegenden (<i>bzw. schweren</i>) Symptomen (<i>bzw. Folgekomplikationen</i>) | <i>Relevante Verbesserung der Lebensqualität</i> | <i>Jegliche Verringerung schwerwiegender (<i>bzw. schwerer</i>) Nebenwirkungen</i> Relevante Vermeidung von (<i>anderen, nicht schwerwiegenden bzw. schweren</i>) Nebenwirkungen |
| <i>kursiv: Ergänzungen zur AM-NutzenV.</i> | | | | | |

Tabelle 32: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens - quantitative Operationalisierungen

| | | Zielgrößenkategorie | | | |
|--|---|--|--|---|--|
| | | Überlebenszeit (Mortalität) | Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen | Lebensqualität | Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen |
| Zusatznutzen | Erheblich nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens | Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer KI_S: 0,85 (RR ₁ = 0,50) | Langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung KI_S: 0,75 (RR ₁ = 0,17) und Risiko ≥ 5%² | <i>Erhebliche Verbesserung¹</i> KI_S: 0,75 (RR ₁ = 0,17) und Risiko ≥ 5%² | Nicht besetzt |
| | Beträchtlich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens | Moderate Verlängerung der Überlebensdauer KI_S: 0,95 (RR ₁ = 0,83) | Abschwächung bzw. relevante Vermeidung KI_S: 0,90 (RR ₁ = 0,67) | <i>Bedeutsame Verbesserung¹</i> KI_S: 0,90 (RR ₁ = 0,67) | Bedeutsame Vermeidung KI_S: 0,80 (RR ₁ = 0,33) |
| | Gering gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens | <i>Jegliche (statistisch signifikante) Verlängerung der Überlebensdauer</i> KI_S: 1,00 | <i>Jegliche (statistisch signifikante) Verringerung</i> KI_S: 1,00 | <i>Relevante Verbesserung¹</i> KI_S: 1,00 | Relevante Vermeidung KI_S: 0,90 (RR ₁ = 0,67) |
| <p>Ergänzungen gegenüber AM-NutzenV <i>kursiv</i> gesetzt</p> <p>1: Voraussetzung ist die Verwendung eines validierten Instruments sowie eines validierten Responsekriteriums. Werte gelten für Non-Response.</p> <p>2: für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, KI_S: Schwellenwert für obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, RR₁: tatsächliches Relatives Risiko</p> | | | | | |

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der medizinisch-fachlichen Beraterin und der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Medizinisch-fachliche Beraterin

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer medizinisch-fachlichen Beraterin erstellt. Medizinisch-fachliche Berater(innen), die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der medizinisch-fachlichen Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3/ Ergänzende Frage | Frage 4/ Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|---------------|----------------|---|--|--|----------------|----------------|
| Dodos, Fotini | nein | nein / nein | ja / nein | nein / nein | ja | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name; Institution | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Werner, Karl-Gustav; Selbsthilfe Initiative HFI e.V. | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.