

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

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

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (4). <p>Die empfohlene Dosierung ist zweimal täglich 60 mg, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses erforderlich ist. Die Therapie kann ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu zwei Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden (9).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S.14, Dossier p,U, Modul 4A., S. 75 ff.	<p>Ticagrelor 60 mg die Behandlung bis zu zwei Jahre nach einem MI initiiert werden kann, wurde auch lediglich die Studienpopulation für die Bewertung einbezogen, die dieser Vorgabe entsprach. Diese Zulassungspopulation bestand aus Patienten, die die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg entweder ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren erhielten, oder bis zu zwei Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor.</p> <p>Die Daten von Studienteilnehmern, die die Zulassungskriterien nicht erfüllen, wurden nicht bewertet. Die Zulassungspopulation umfasste somit 5388 Patienten im Ticagrelor-Arm (von 7045 in PEGASUS) und 5391 im Placebo-Arm (von 7067 in PEGASUS).</p>	
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 17	<p><u>Kritik am Studiendesign und an der Zulassungspopulation</u></p> <p>Die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Wahl der Studienpopulation als ein Kollektiv mit besonders stark erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erscheinen adäquat. Die Zulassungspopulation, wie sie vom pU im Dossier beschrieben wird und vom IQWiG in der Dossierbewertung übernommen wurde, beinhaltet nur die Patienten aus PEGASUS, die Ticagrelor/Placebo zu Studienbeginn</p> <p>(a) ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren erhielten <u>oder</u></p> <p>(b) bis zu zwei Jahre nach dem MI erhielten <u>oder</u></p> <p>(c) innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 52 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 141 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 52</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 142 ff., S. 153 ff., S. 167 ff., S. 171 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gicht: 1,97 % vs. 1,51 %; HR 1,48 (95 % CI 1,10–2,00); p = 0,01 • Bradyarrhythmie: 2,32 % vs. 1,98 %; HR 1,24 (95 % CI 0,96–1,61); p = 0,10 <p>Zulassungspopulation</p> <p><u>SUE, UE, Abbruch wegen UE</u></p> <p>Für den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkt SUE für die Zulassungspopulation legt der pU Auswertungen sowohl exklusive als auch inklusive Blutungsereignisse vor. Für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE, die vom IQWiG exklusive Blutungsereignisse eingeschlossen wurden, legt der pU nur Auswertungen inklusive Blutungsereignisse vor, ohne dieses Vorgehen zu begründen. Das IQWiG schließt die Gesamtrate der UE nicht in die Bewertung ein, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die AkdÄ stimmt diesem Vorgehen zu.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor bestehen in den Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (inkl. Blutungen): 75,6 % vs. 69,3 %; RR 1,09 (95 % CI 1,06–1,12); p < 0,001 • Therapieabbruch aufgrund UE (inkl. Blutungen): 15,6 % vs. 8,0 %; RR 1,94 (95 % CI 1,73–2,16); p < 0,001 • Dyspnoe: 13,9 % vs. 5,7 %; RR 2,42 (95 % CI 2,13–2,75); p < 0,001 • Gicht: 1,5 % vs. 1,0 %; RR 1,42 (95 % CI 1,01–2,00); p = 0,044 <p>Es zeigten sich auch deutliche Unterschiede beim Endpunkt Therapieab-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 169</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 159</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 157 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 27</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 159</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 27</p>	<p>bruch aufgrund Dyspnoe (4,2 % vs. 0,7 %) sowie beim Endpunkt schwere Dyspnoe (0,7 % vs. 0,2 %), zu denen der pU aber keine Signifikanzangaben vorlegt.</p> <p><u>Blutungen</u></p> <p>Der pU legt Daten zu folgenden Endpunkten vor: schwere Blutungen (nach TIMI; darunter tödliche Blutungen, intrakranielle Blutungen, andere schwere Blutungen) und schwere oder nicht schwere (leichte) Blutungen (TIMI). Zu den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkten klinisch relevante nicht schwere Blutungen und alle klinisch relevanten Blutungen finden sich keine Daten im Dossier des pU.</p> <p>Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor bestehen in den Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutungen: 2,5 % vs. 1,1 %; HR 2,36 (95 % CI 1,65–3,39); p < 0,001 • schwere oder nicht schwere (leichte) Blutungen: 3,8 % vs. 1,5 %; HR 2,62 (95 % CI 1,93–3,56); p < 0,001 • tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen: 1,9 % vs. 0,8 %; RR 2,28 (95 % CI 1,60–3,24); p < 0,001 <p>Zu Blutungen mit irreversiblen Folgen (tödliche Blutungen, intrakranielle Blutungen) legt der pU Daten vor, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie aufzeigen. Das IQWiG errechnet allerdings eine statistisch signifikante Zunahme tödlicher oder lebensbedrohlicher Blutungen unter Ticagrelor um absolut 1,1 %.</p> <p>Der pU macht keine Angaben zu den Endpunkten klinisch relevante nicht schwere Blutungen und alle klinisch relevanten Blutungen für die zulass-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 146; S. 152 ff., S. 166 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 169 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 153</p>	<p>sungskonforme Teilpopulation. Diese Daten sowie die Angaben zum Therapieabbruch aufgrund von Blutungen, die der pU auch nicht vorlegt, wären aus Sicht der AkdÄ relevant für die abschließende Bewertung des Schadenspotenzials hinsichtlich des Endpunkts Blutungen. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich eine signifikante Verdopplung des Risikos für schwere Blutungen, für schwere oder leichte Blutungen und anhand der IQWiG-Berechnungen auch für tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen feststellen, von der sich eine Number needed to harm (NNH) von 71 bzw. 43 bzw. 91 ableitet (eigene Berechnung).</p> <p>Die Kategorisierung der Endpunkte Abbruch aufgrund UE inklusive Blutungen und Dyspnoe als nicht schwerwiegende UE ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Dyspnoe kann durchaus ein SUE darstellen, wofür auch der häufigere Abbruch der Behandlung aufgrund einer Dyspnoe unter DAT (4,2 % vs. 0,7 %) spricht. Die signifikante Verdopplung der Therapieabbrüche aufgrund von UE unter DAT (15,6 % vs. 8,0 %) ist ein relevanter Sicherheitsnachteil von Ticagrelor.</p> <p>Des Weiteren wurden vom pU im Dossier maligne Tumoren sowie Todesfälle durch maligne Erkrankungen nicht thematisiert. In der PEGASUS-Studie waren diese unter Ticagrelor numerisch häufiger als unter Placebo: Es fanden sich 376 maligne Tumoren unter Ticagrelor 90 mg, 335 unter Ticagrelor 60 mg und 328 unter Placebo (17). An einer malignen Erkrankung verstarben unter Ticagrelor 90 mg 77 Patienten (1,1 %), unter Ticagrelor 60 mg 64 Patienten (0,92 %) im Vergleich zu 53 in der Placebo-Gruppe (0,76 %) (16).</p> <p>Dieses mögliche Sicherheitsrisiko wird von der amerikanischen Food and Drug Association (FDA) im Rahmen der Antragstellung auf Indikationserweiterung ausführlich thematisiert (17) und in der Literatur intensiv disku-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tiert (18). Der pU legt keine Daten dazu für die relevante Population im Dossier zur Nutzenbewertung vor. Dieser Punkt wurde auch vom IQWiG nicht thematisiert.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Evaluation dieses Risikos zwingend erforderlich. Wenn die längere DAT mit Ticagrelor und ASS mit einem – auch nur gering erhöhten – Krebsrisiko einhergehen sollte, wäre dieses möglicherweise als gravierender im Kontext des Schadenspotenzials als das erhöhte Blutungsrisiko zu bewerten. Daher fordert die AkdÄ die Erhebung weiterer Sicherheitsdaten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 31 ff. Dossier pU,</p>	<p><u>Subgruppen</u></p> <p>Vom IQWiG wurden – unabhängig von weiteren Analysen des pU – folgende Subgruppen betrachtet: Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre); Geschlecht; > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja/nein); Mehrgefäß-KHK (ja/nein); Raucher bei Studieneinschluss (ja/nein); Body-Mass-Index (BMI) bei Baseline (< 30 kg/m² / ≥ 30 kg/m²). Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung im Wesentlichen zu.</p> <p>Bei den vom IQWiG ausgewählten Subgruppenmerkmalen liegen Belege für Effektmodifikationen für die Endpunkte Gesamtmortalität, den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem MI oder nicht tödlichem Schlaganfall, MI (tödlich/nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich) und schwere Blutungen vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich nach Auffassung des IQWiG die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS. Der pU gibt an, dass er die Subgruppenergebnisse insgesamt für nicht interpretierbar hält und berücksichtigt Subgruppen daher generell</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A, S. 227 ff.	<p>nicht.</p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG in dieser Form nicht. Die sich in Interaktionstests ergebenden Hinweise oder Belege für Interaktionen können nicht gänzlich unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Dies kann am Beispiel des Subgruppenmerkmals BMI veranschaulicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interaktionstest (p = 0,009) bei Gesamtmortalität für BMI < oder ≥ 30 kg/m² <ul style="list-style-type: none"> ○ bei BMI < 30 kg/m²: 4,9 % vs. 4,9 %; HR 0,95 (95 % CI 0,76–1,19); p = 0,651 ○ bei BMI ≥ 30 kg/m²: 3,4 % vs. 6,5 %; HR 0,56 (95 % CI 0,40–0,78); p < 0,001 • Interaktionstest (p = 0,189) beim primären kombinierten Endpunkt für BMI < oder ≥ 30 kg/m² <ul style="list-style-type: none"> ○ bei BMI < 30 kg/m²: 7,1 % vs. 9,1 %; HR 0,74 (95 % CI 0,62–0,88); p < 0,001 ○ bei BMI ≥ 30 kg/m²: 9,2 % vs. 10,5 %; HR 0,90 (95 % CI 0,71–1,12); p = 0,346 • Interaktionstest (p = 0,008) beim MI für BMI < oder ≥ 30 kg/m² <ul style="list-style-type: none"> ○ bei BMI < 30 kg/m²: 3,9 % vs. 5,4 %; HR 0,68 (95 % CI 0,54–0,86); p < 0,001 ○ bei BMI ≥ 30 kg/m²: 6,6 % vs. 6,15 %; HR: 1,11 (95 % CI 0,84–1,47); p = 0,465 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Subgruppeneffekte sind bzgl. Gesamtmortalität einerseits und dem primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall) sowie MI andererseits genau gegensätzlich. Hinsichtlich der Gesamtmortalität profitieren nur Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m², hinsichtlich der anderen beiden Endpunkte nur Patienten mit einem BMI < 30 kg/m².</p> <p>Diese diskrepanten Subgruppeneffekte bei wichtigen Endpunkten sind so auffällig, dass sie nicht ignoriert werden können, auch wenn sie medizinisch und/oder pharmakologisch nicht erklärbar sind.</p> <p>Dies ist insbesondere deswegen zu bemängeln, da bereits in der PEGASUS-Studie sowie in kürzlich publizierten Untergruppenanalysen, sich für die Gesamtstudienpopulation Hinweise ergaben, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von der Therapie mit Ticagrelor/ASS profitieren (16;19–21).</p>	
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 9	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ticagrelor/ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie als ZVT zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1–3 Jahre) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses fest.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit („Hinweis“) und zum Ausmaß des Zusatznutzens „gering“ nicht zu.</p> <p>Zwar zeigen die Ergebnisse für eine vom pU so genannte zulassungskonforme Teilpopulation einer randomisierten, kontrollierten Studie, die eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit besitzt, einen geringen Nutzen, der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier bewertung, S. 27	<p>im Wesentlichen aus der Reduktion der Gesamtmortalität (absolute Risikoreduktion von 1,0 % für drei Jahre) sowie der MI-Rate (absolute Risikoreduktion von 0,8 %) resultiert. Allerdings sind diese Resultate bei einer resultierenden NNT 100 (Gesamtmortalität) bzw. 125 (MI) in drei Jahren von fraglicher Relevanz, vor allem weil dieser Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ durch einen deutlichen, signifikanten Anstieg der Häufigkeit schwerer Blutungen und anderer schwerer, zum Therapieabbruch führender (S)UE überkompensiert wird. So stehen der geringeren Gesamtmortalität und Infarktrate 1,6 % zusätzliche schwere Blutungen (2,7 % vs. 1,1 %; NNH 63), 1,1 % zusätzliche tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen (1,9 % vs. 0,8 %, NNH 91) sowie 3,5 % mehr Therapieabbrüche aufgrund von Dyspnoe (4,2 % vs. 0,7 %; NNH 29) gegenüber.</p> <p>Wie oben beschrieben, bestehen nach Auffassung der AkdÄ grundsätzliche Unklarheiten hinsichtlich der Zusammensetzung der vom pU so genannten Zulassungspopulation. Da zudem für alle relevanten Endpunkte zum Zusatznutzen die HR im Zulassungskollektiv günstiger ausfallen als im Studienkollektiv von PEGASUS – wie auch für fast alle zum zusätzlichen Schaden – muss der Verdacht aufkommen, dass aus dem Studienkollektiv von PEGASUS ein Zulassungskollektiv zugunsten von Ticagrelor „extrahiert“ wurde. Gerade bezüglich des wichtigsten Endpunkts Gesamtmortalität ist das Ergebnis für Ticagrelor im Zulassungskollektiv diskrepant zu den Ergebnissen sowohl für 2 x 60 mg als auch 2 x 90 mg Ticagrelor im Studienkollektiv von PEGASUS. Hier dominiert das Ergebnis einer Subgruppe das Ergebnis für das Gesamtkollektiv. Streng methodisch ist dies nicht akzeptabel für Nutznachweise, es kann allenfalls zur Hypothesengenerierungen dienen.</p> <p>Bezüglich der Gesamtmortalität zeigt sich eine hochsignifikante Interaktion mit dem BMI (Interaktionstest $p = 0,009$): bei BMI < 30 kg/m² kein Effekt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(HR 0,95 (95 % CI 0,76–1,19); p = 0,651) und bei BMI \geq 30 kg/m² deutlicher Effekt (HR 0,56 (95 % CI 0,40–0,78); p < 0,001). Dieser Befund ist medizinisch/pharmakologisch zwar nicht erklärbar – kann andererseits aber nicht ignoriert werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wurde der patientenrelevante Schaden durch die signifikante Verdopplung der schweren Blutungen, der Therapieabbrüche aufgrund UE und der Dyspnoe unter der dualen Therapie mit Ticagrelor/ASS im Vergleich zu Monotherapie mit ASS in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG zu gering angesetzt und nicht ausreichend berücksichtigt. Des Weiteren kann das Schadenspotenzial der Langzeiteinnahme von Ticagrelor hinsichtlich einer Erhöhung des Krebsrisikos nicht verlässlich beurteilt werden. Ferner fehlen aktuell Langzeitdaten zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, die über eine Therapiedauer von drei Jahren hinausgehen.</p> <p>Die AkdÄ sieht daher den Zusatznutzen von Ticagrelor in der dualen Therapie mit ASS als nicht belegt an.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen (Daten für Subpopulationen; Langzeiteffekte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit; Erhöhung des Risikos für maligne Tumoren).</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Ein Zusatznutzen von Ticagrelor in der oben genannten Indikation ist nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile. Berlin, Stand November. 2015.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267-315.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Plavix® 75 mg Filmtabletten". Stand: September 2015.
4. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brilique® 90 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
5. Lilly Deutschland GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH: Fachinformation "Efient 10 mg Filmtabletten; Efient 5 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2014.
6. Steg PG, James SK, Atar D et al.: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569-2619.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057.
8. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brillique™ 90 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2011.
9. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brilique® 60 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK Langfassung. 4. Auflage, Version 1.2016: www.khk.versorgungsleitlinien.de. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Stand: 19. Februar 2016.
11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.

12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126: e354-e471.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al.: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-1800.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-2195.
15. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al.: Supplement: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2016; 372: 1791-1800.
17. Food and drug administration (FDA): Center for drug evaluation and research; approval package for application number: NDA 22-433/S015; trade name: Brilinta®; generic name: Ticagrelor: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/022433Orig1s015.pdf. Stand: März 2015.
18. Costa F, Marciniak T: Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 373: 1271-1273.
19. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S et al.: Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2732-2740.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG et al.: Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37: 1133-1142.
21. Capodanno D, Capranzano P, Buccheri S, Tamburino C: Risk stratification for secondary prevention with ticagrelor and aspirin: A closer look to patient subsets from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Int J Cardiol* 2015; 201: 276-278.