



**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	<< 25.10.2011 >>
Stellungnahme zu	<< Ticagrelor/Brilique <sup>®</sup> , Nr 96, A11-02, Version 1.0, 29.09.2011>>
Stellungnahme von	<< Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> >>

*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.*

## 1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Inhaltliche Kritik an der Verfahrens- und Bewertungsweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (vgl. Anhang A Ticagrelor - Nutzenbewertung A11-02)</b></p> <p>Operationalisierung der Begriffe für das Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>In der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzen entwickelt das IQWiG eine Klassifizierung der klinischen Relevanz nach zwei Richtungen: eine Kategorisierung sowohl der Zielvariablen klinischer Studien als auch der Effektstärken der jeweiligen Zielvariablen. Wenn der jetzt vorliegende Vorschlag eine Vorlage zur Diskussion ist, wäre dies sehr begrüßenswert. Sollte jedoch die Vorlage bereits ohne Diskussion in Entscheidungen münden, müsste sie aus den noch zu nennenden Gründen erst einmal abgelehnt werden.</p> <p>Zielvariablen sind nach drei Kategorien der Relevanz entsprechend eingeteilt (siehe Anhang A, Ticagrelor - Nutzenbewertung A11-02, IQWiG S. 87). Das Ausmaß einer vorhandenen Effektstärke wird ebenfalls in drei Kategorien dargestellt: erheblich, beträchtlich, gering. Die Feststellung über das Zutreffen einer bestimmten Kategorie von Effektstärke wird an der oberen Grenze des 95 % Konfidenzintervalls (CI) in der Meta-Analyse aller zutreffenden Studien gemessen.</p> <p>In einer virtuellen Analyse wird festgestellt, wie die Grenze G einer verschobenen Hypothese zu wählen sei, damit die Meta-Analyse die gleiche Power besitzt wie die ursprünglichen (beiden gleichartigen) Studien, diese verschobene Null-Hypothese abzulehnen. Gleichwertig dazu ist, dass das 95 % CI der Meta-Analyse ganz unter der Grenze G liegt. Dieses G kann man (entsprechend IQWiG) approximativ so wie</p>	

auf Seite 89 angeben aus den gewünschten Effekten (Tabelle 1) berechnen.

- (i) Die Studienergebnisse sind homogen und in allen Studien ist die Effektstärke die gleiche.
- (ii) Es sind mindestens zwei Studien im sehr ähnlichen Design durchgeführt worden (ähnliche Fallzahlen, ähnliche Annahmen, gleiche Indikation, gleiche Zielvariable, gleiche Dosis, etc.).

Tabelle 1

Gewünschte Effekte des RR	erheblich	beträchtlich	gering
1 Mortalität	0,5	0,83	< 1
2 schwerwiegende Symptome/NW/ Lebensqualität	0,17	0,67	< 1
3 Nichtschwerwiegende Symptome/ NW	–	0,33	0,67

Die gewünschten Effekte sind im Normalfall die (relevanten) Effekte, die in der Fallzahlplanung der Studien unter der Alternativhypothese genannt werden. Der vom IQWiG hier genannte Wert von 0,5 ist jedoch für Mortalitätsstudien realitätsfern. Beispiele sind rar für Studien mit Mortalität bzw. schwerwiegender Morbidität, die eine Halbierung der Mortalitätsrate unter der a priori geplanten Alternativhypothese angenommen haben. Zudem ist die „**gewünschte**“ **Reduktion der Mortalitätsraten abhängig von dem absoluten Risiko**, d. h. von der Mortalitätsrate unter der Vergleichssubstanz. Es stellt sich die Frage, warum eine Reduktion der Mortalitätsrate von 10 % auf 5 % als erheblich bezeichnet werden sollte, eine von 35 % auf 30 % jedoch nicht einmal beträchtlich.

Ebenso arbiträr sind die Grenzen für die übrigen gewünschten Effekte. Sie sind jedenfalls nicht auf Basis einer abgeschlossenen wissenschaftlichen Diskussion entstanden. Daraus ergibt sich, dass auch eine solche wissenschaftliche Unterstützung für die oberen Grenzen G für die Konfidenzintervalle nicht vorhanden

ist. Diese oberen Grenzen ergeben sich nach den Berechnungen des IQWiG nach der auf Seite 86 genannten approximativen Formel für die obere Grenze für das 95 % CI des Relativen Risikos RR (zu beurteilende Therapie)/(zweckmäßige Vergleichstherapie).

Tabelle 2

Obere 95 % CI Grenze G für das RR	erheblich	beträchtlich	gering
1 Mortalität	0,85	0,95	1
2 schwerwiegende Symptome/NW/ Lebensqualität	0,75	0,90	1
3 Nichtschwerwiegende Symptome/ NW	–	0,80	0,90

Nun könnte man behaupten, dass der Weg, wie diese Grenzen gefunden wurden, nicht weiter relevant ist, wenn die Grenzen als solche akzeptabel sind. Im Prinzip bildet Tabelle 2 die Relationen zwischen den Effektstärken und der klinischen Relevanz der Endpunkte korrekt ab (damit ist gemeint, dass z. B. für eine Effektstärke „erheblich“ die Grenze für die Mortalität höher sein kann als bei schwerwiegenden Symptomen/Nebenwirkungen, und dass Grenzen für „erheblich“ enger sein können als für „beträchtlich“, und diese wiederum enger als für „gering“).

**Es fehlt aber die Flexibilität, die nötig ist, um verschiedenen Indikationsgebieten und insbesondere unterschiedlichen *absoluten* Risiken gerecht zu werden. Es ist neben allen anderen Punkten zu begründen, warum nur das *relative* Risiko in die Relevanzbetrachtung eingeht. Eine Konsensfindung sollte hier angestrebt werden.**

Beim Endpunkt Mortalität ist es nicht selten, dass nur eine Studie durchgeführt werden kann, denn ist erst einmal eine Überlegenheit in einer Studie gezeigt, so lässt sich eine solche Studie unter anderem auch aus ethischen Erwägungen nicht wiederholen. Also müsste gleich eine Studie geplant werden, die die genannten Grenzen einhält. Geht man davon aus, dass ein Medikament die Mortalität von

25 % auf 20 % senken kann (was durchaus als relevant und erheblich bezeichnet werden kann), so sind knapp 20.000 Patienten pro Gruppe nötig, um eine 90 %-Power zu erreichen, damit das 95 % CI für das RR unter 0,85 bleibt.

In kardiovaskulären Bereichen, aber auch in anderen Indikationen sind kombinierte Endpunkte die Regel. Diese enthalten zwar die Mortalität, sind aber durch andere („nur“) schwerwiegende Symptome hauptsächlich bestimmt wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Hier würde also die Grenze 0,75 zutreffen, aber auch hier wird in der Regel nur eine Studie möglich sein, und die Fallzahlen würden erheblich weiter steigen, was die Durchführung solcher Studien weiter erschweren würde. Eine Studie mit den Eventraten 25 % (zweckmäßige Vergleichstherapie) und 20 % (zu beurteilende Therapie) wie oben wäre dann bei einer Grenze von 0,75 schon gar nicht mehr möglich, weil nur eine Power von 2,5 % erreicht werden kann.

Zwei weitere Punkte lassen die Gültigkeit fixer Relevanz-Grenzen fragwürdig erscheinen:

Üblicherweise werden die zu konstruierenden Konfidenzintervalle aus großen Studien oder aus Meta-Analysen gewonnen. In diesen Fällen (große Fallzahlen) wird eine entscheidende Schwäche von Konfidenzintervallen bei der Relevanzbetrachtung nicht sichtbar. Konfidenzintervalle sind im strengen biometrischen Sinn nur dann als Methode bei der Relevanzbetrachtung einsetzbar, wenn es sich um geplante bzw. a priori planbare Vergleiche handelt. In allen anderen Fällen kommen ihnen im strengen Sinn nur deskriptive bzw. explorative Eigenschaften zu. In zwei häufig angewandten Praktiken zeigt sich jedoch ein negativer Einfluss der Konfidenzintervalle auf die Erreichung der angegebenen Grenzen:

- (i) Post-hoc Subgruppenbildung
- (ii) Post-hoc indirekte Vergleiche

Subgruppenbildung erfolgt in Meta-Analysen fast immer post hoc. Schon aus diesem Grund sollte eigentlich klar sein, dass Konfidenzintervalle nur explorativen Charakter haben, eine Tatsache, die oft ignoriert wird. Zudem sind durch die

	<p>eingeschränkte Fallzahl eine geringere Präzision und damit weite Konfidenzintervalle die Folge.</p> <p>Ähnliches gilt bei indirekten Vergleichen. Auch bei diesen kommt es in der Regel zu einer höheren Variabilität (wegen der Addition der Varianzen) und folglich zu breiteren Konfidenzintervallen. Die virtuellen Ableitungen im Appendix A scheinen auf der Basis direkter Vergleiche und dem gesamten zur Verfügung stehenden Patientenkollektiv gedacht worden zu sein und daher nicht ohne weiteres auf die genannten Fälle übertragbar. Es sollte dargelegt werden, wie in den hier genannten Fällen verfahren werden soll.</p> <p>Zum jetzigen Zeitpunkt stellt sich zudem die Frage inwieweit eine indikationsübergreifende Operationalisierung auch für andere – als die in der vorliegenden frühen Nutzenbewertung besprochenen – Indikationen sinnvoll sein wird. Möglicherweise wird die quantitative Operationalisierung (z. B. der Zielgrößenkategorien Mortalität oder schwerwiegender Symptome) des Ausmaßes des Zusatznutzens bei z. B. Antidementiva, Antidepressiva und in der Onkologie eingesetzten Wirkstoffen abweichenden Forderungen genügen müssen.</p>	
	<p><b>Inhaltliche Kritik an den Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschuss (auf Grundlage u. a. der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV, SGB V) bzw. den daraus resultierenden Konsequenzen:</b></p> <p>Kritisiert wird, dass die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendigerweise an die Zulassung eines Arzneimittels geknüpft wird und die Zulassung damit andererseits schon als hinreichender Beleg für Nutzen und Zweckmäßigkeit dient: Die resultierenden Herausforderungen werden insbesondere deutlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zugelassenen Indikation nicht belegt ist,</li> <li>• wenn die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Heranziehen indirekter Vergleiche resultiert und</li> </ul>	

- wenn aus Analysen nicht stratifiziert randomisierter Untergruppen und nicht präspezifizierten statistischen Analysen Belege abgeleitet werden.

Auch die Tatsache, dass sich das Verfahren und damit auch das IQWiG über anerkannte methodische Limitationen hinwegsetzt, ist kritikwürdig:

- In der Ticagrelor-Nutzenbewertung A11-02 macht es den Anschein, dass vom IQWiG indirekte Vergleiche (basierend zudem auf Subgruppen) mit den gleichen Maßstäben beurteilt werden wie direkte Vergleiche.
- Aus Sicht der AkdÄ sollten Ergebnisse für Subgruppen aus den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv abgeleitet werden, und geprüft werden, ob die für die Bildung von Subgruppen entscheidenden Merkmale signifikant mit dem Gesamtergebnis interagieren (Interaktionstest). Voraussetzung für eine sich daran ggf. anschließende post-hoc Subgruppenanalyse muss sein, dass das Merkmal der Subgruppenbildung unter klinischen und Versorgungsaspekten sinnvoll ist und sich eindeutig aus Basischarakteristika ableiten lässt.

Dies hat in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende **Konsequenz**:

1. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wird, wird Prasugrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) festgelegt. Der Nutzen von Prasugrel in dieser Indikation ist nicht belegt (IQWiG 2011).

2. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der PLATO- mit der TRITON-Studie bei Patienten mit Myokardinfarkt mit STEMI und Durchführung einer PCI verglichen.

Aufgrund des Studiendesigns dürften die Ergebnisse der TRITON-Studie den Vorteil von Prasugrel versus Clopidogrel überschätzen:

- Beide Arzneimittel durften nur deutlich verzögert nach Symptombeginn gegeben werden, > 30 Std. – bis Kenntnis des Angiographiebefundes! Das benachteiligt Clopidogrel mit seinem verzögerten Wirkeintritt mehr als

### Ticagrelor!

- In TRITON wurden viele (und mehr als in PLATO) klinisch stumme, periprozedurale „Enzyminfarkte“ erfasst, deren Relevanz strittig ist.

Nach Ansicht der AkdÄ wurde dieser Punkt vom IQWiG zwar thematisiert und es ist wahrscheinlich, dass diese Punkte beim Kollektiv mit STEMI zu keiner relevanten Verzerrung geführt haben. Ausreichend belegt scheint dies jedoch nicht zu sein.

Das Vorhandensein oder Fehlen eines Zusatznutzens von Ticagrelor im Vergleich zu Prasugrel bei der Therapie von Patienten mit Myokardinfarkt mit **STEMI** die mit einer **PCI** behandelt werden, kann nach Ansicht der AkdÄ nur mittels Durchführung einer direkten Vergleichsstudie belegt werden. Diese liegt nicht vor.

3. In der Indikation Instabile Angina pectoris (IA) und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI), d.h. IA/NSTEMI wurde die Bewertung auf Patienten mit einer Begleittherapie  $\leq 150$  mg ASS beschränkt, die durch den Zulassungsstatus von Ticagrelor vorgegeben war. Ein Selektionsbias ist durch die post-hoc Subgruppenanalyse nicht auszuschließen, zumal keine stratifizierte Randomisierung nach den genannten Unterformen des akuten Koronarsyndroms vorgenommen wurde. Durch Reduzierung der Fallzahl besitzt die Analyse geringere Power.

Da einige Analysen jedoch zeigen, dass höhere ASS-Dosen mit einem verminderten Ansprechen auf Ticagrelor assoziiert sind (AstraZeneca 2010) ist es nachvollziehbar und begründet, dass vom IQWiG nur die Population ausgewertet wurde, die als Begleittherapie ASS in einer Dosierung von 75-150 mg erhielt.

4. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes Myokardinfarkt mit STEMI bei Patienten, die medikamentös behandelt wurden, bleibt unklar, welche Daten das IQWiG vom pharmazeutischen Unternehmen erhalten hat und welche Daten es für erforderlich angesehen hätte. Aus Sicht der AkdÄ erscheint die Auswertung von post-hoc Subgruppen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit **STEMI** und **medikamentöser Therapie** fraglich (nicht stratifizierte randomisierte Subgruppen und nicht zuvor spezifizierte statistische Analysen).

	<p>Es sollte die wissenschaftliche Notwendigkeit für die Durchführung einer prospektiven klinischen Studie diskutiert werden.</p>	
	<p><b>Konsequenzen aus der inhaltlichen Kritik an der Verfahrens- und Bewertungsweise des IQWiG (vgl. Anhang A Ticagrelor – Nutzenbewertung A11-02)</b></p> <p>In der Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor in der Indikation <b>IA/NSTEMI</b> stimmt die AkdÄ der Ticagrelor - Nutzenbewertung A11-02 zu. Der im IQWiG Bericht vorgenommenen Kategorisierung der Mortalitätsreduktion als einen „beträchtlichen“ – zwischen geringem und erheblichem – Zusatznutzen kann in diesem Fall gefolgt werden. Ein beträchtlicher Zusatznutzen soll nach der AM-NutzenV bei einer „moderaten Verlängerung der Lebensdauer“ vorliegen. Grundsätzlich wird aber auf die Kritik der AkdÄ an der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und deren ausführliche theoretische Begründung (siehe oben) verwiesen. Insbesondere da bei der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens absolute Risiken nicht berücksichtigt wurden.</p>	
	<p><b>Weitere Anmerkungen</b></p> <p>Die AkdÄ betrachtet die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor bei Patienten mit Myokardinfarkt mit <b>STEMI</b>, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (<b>CABG</b>) durchgeführt wurde, für nachvollziehbar.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte. )

## 2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten: 20, 39, 47, 48	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Anmerkung:  Interaktionstests/Subgruppenanalysen: Eine bessere Präzisierung welche Daten das IQWiG vom pharmazeutischen Unternehmen bekommen hat und welche Daten es für erforderlich angesehen hätte wäre wünschenswert.  Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

AstraZeneca: Advisory Committee Briefing Document: Ticagrelor NDA 22-433 Briefing Document for Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, 23 June, 2010.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Bericht Nr. 89, A09-02, Jahr 2011: Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom (Abschlussbericht): [https://www.iqwig.de/download/A09-02\\_Abschlussbericht\\_Prasugrel\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf). Köln, 11.07.2011. Zuletzt geprüft: 20.10.2011.