

IQWiG-Berichte – Nr. 405

**Ticagrelor
(Prävention
atherothrombotischer Ereignisse
nach Myokardinfarkt) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-15
Version: 1.0
Stand: 29.06.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.03.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-15

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kirsten Janke
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

Schlagwörter: Ticagrelor, Myokardinfarkt, Nutzenbewertung

Keywords: Ticagrelor, Myocardial Infarction, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	23
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	36
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	40
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	42
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	43
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	43
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	43
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	43
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	44
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	46
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	46
2.7.2.3.2 Studienpool	47

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	47
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	49
2.7.2.4.3	Ergebnisse	50
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	59
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	59
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	59
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	59
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	61
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	61
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	61
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	62
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	62
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	62
3	Kosten der Therapie	63
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	63
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	63
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	63
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	66
3.2.1	Behandlungsdauer	66
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten.....	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	67

3.2.6	Versorgungsanteile	67
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	68
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	68
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5	Literatur	72
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie PEGASUS (sofern verfügbar)		74
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		80
Anhang C – Subgruppenanalysen nach geografischer Region zur Prüfung der Ergebniskonsistenz.....		82
Anhang D – Definitionen von Blutungsereignissen.....		83
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen).....		85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ticagrelor	3
Tabelle 3: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ticagrelor	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	17
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	24
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	25
Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis und stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	26
Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	27
Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	32
Tabelle 17: Subgruppen (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	34
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	37
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie	40
Tabelle 20: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
Tabelle 21: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (Gesamtpopulation)	53
Tabelle 22: Schweregrade von Blutungen in Kategorien nach TIMI- und PLATO- Definition mit Angaben zu vom pU vorgelegten Daten	55

Tabelle 23: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Blutungen nach TIMI-Definition) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)...	56
Tabelle 24: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	68
Tabelle 25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	69
Tabelle 27: Häufige Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation).....	80
Tabelle 28: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (UE und SUE, inkl. Blutungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation).....	81
Tabelle 29: Definitionen der Blutungsereignisse nach TIMI, PLATO, GUSTO und ISTH in der Studie PEGASUS.....	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	74
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	75
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	76
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt instabile Angina Pectoris – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	77
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	78
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TIA – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	79
Abbildung 7: Dyspnoen – Subgruppenanalysen nach geografischer Region	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KHK	koronare Herzkrankheit
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.03.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.03.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor in Kombination mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zu ASS-Monotherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1 bis 3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln. Von einem hohen Risiko wird ausgegangen, wenn mindestens einer der folgenden Risikofaktoren erfüllt ist: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, mehr als ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Mehrgefäß-Koronar-Herzkrankheit (Mehrgefäß-KHK), chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ticagrelor

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ASS-Monotherapie ^{c, d}
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: 1–3 Jahre zurückliegend c: Neben ASS wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt. d: niedrig dosierter Einsatz (75–175 mg/Tag) ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie eine ASS-Monotherapie fest. Der pU folgte dieser Festlegung und konkretisierte den Einsatz von ASS mit einer niedrigen Dosis von 75 bis 175 mg/Tag. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden entsprechend der

Festlegung des G-BA die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts und Maßnahmen zur angemessenen Lebensführung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Diese benennt der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie PEGASUS-TIMI 54 (im vorliegenden Bericht als PEGASUS bezeichnet) eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen. In allen Behandlungsarmen erhielten die Patienten als unverblindete Basistherapie ASS mit einer Dosierung von 75 bis 150 mg/Tag. Die Patienten wurden auf 2 Ticagrelor-Arme (90 mg: N = 7050; 60 mg: N = 7045) und einen Placebo-Arm (N = 7067) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentren. Für die vorliegende Fragestellung ist die Ticagrelor-Dosis von 60 mg relevant, sodass nachfolgend nur noch dieser Ticagrelor-Arm betrachtet wird. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt in Ländern Nord- und Lateinamerikas, West- und Osteuropas, Asiens sowie in Australien und Südafrika.

Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 50 Jahre alt waren und bei denen innerhalb der letzten 1 bis 3 Jahre vor Randomisierung ein Myokardinfarkt aufgetreten ist. Zudem sollten die Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit ASS erhalten und gut vertragen haben, sodass die Basistherapie in der Studie verabreicht werden konnte. Außerdem sollten die Patienten mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: Alter $\geq$ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, 2. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung.

Aufgrund der Zulassung von Ticagrelor ist nur ein Teil der Population der Studie PEGASUS für die vorliegende Fragestellung relevant. Die Behandlung mit Ticagrelor kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitor initiiert werden. In die Studie PEGASUS wurden aber auch Patienten eingeschlossen, bei denen der Myokardinfarkt mehr als 2 Jahre zurückliegt und die gleichzeitig innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung nicht mit einem ADP-Rezeptorinhibitor behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation umfasst im Ticagrelor-Arm 5388 Patienten und im Placebo-Arm 5391 Patienten. Der pU legt für diese Teilpopulation für fast alle relevanten Endpunkte Daten vor.

Die Begleitbehandlung mit Statinen war während der Studie ausdrücklich erlaubt. Patienten konnten während der Studie auch Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer und

Betablocker einnehmen. Für eine angemessene Lebensführung galten in der Studie PEGASUS als „typisch“ bezeichnete Maßnahmen für Ernährung und körperliche Aktivität für Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen atherothrombotischen Risiko. Diese Maßnahmen wurden in den Studienunterlagen nicht weiter erläutert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Aspekte der angemessenen Lebensführung in der Studie PEGASUS hinreichend adressiert wurden.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert und sollte so lange dauern, bis 1360 Ereignisse im primären Endpunkt, einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall, aufgetreten waren. Außerdem sollte die Behandlung bei Studienende für alle Patienten mindestens 12 Monate gedauert haben.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene sowie für alle patientenrelevanten Endpunkte, für die Daten zur Verfügung standen, als niedrig eingestuft.

Aus der Studie PEGASUS können endpunktspezifisch Belege abgeleitet werden. Für Endpunkte, für die das möglich ist, erfolgt eine entsprechende Begründung.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie.

Morbidität

Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie.

Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie.

Instabile Angina Pectoris

Für den Endpunkt instabile Angina Pectoris zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Für Patienten von 65 bis 75 Jahren sowie für Patienten > 75 Jahre zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Damit ist ein Zusatznutzen von Ticagrelor für Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Für den Endpunkt TIA zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der pU legt keine verwertbaren Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand vor, der mithilfe der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PEGASUS nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen*SUE (exklusive Blutungen)*

Für den Endpunkt SUE (exklusive Blutungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein höherer oder geringerer Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist für den Endpunkt SUE (exklusive Blutungen) damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Auswertungen exklusive Blutungen vor. Als Näherung wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertung inklusive Blutungen betrachtet. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Alle klinisch relevanten Blutungen

Für den Endpunkt alle klinisch relevanten Blutungen liegen keine Auswertungen vor. Ein höherer oder geringerer Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist für den Endpunkt alle klinisch relevanten Blutungen damit nicht belegt.

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Darüber hinaus liegen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal >1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-KHK vor. Für das Merkmal >1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte unterscheiden sich die Ergebnisse in den beiden Subgruppen in Effektrichtung und Ausmaß nicht vom Ergebnis der gesamten relevanten Teilpopulation der Studie PEGASUS, sodass dieses Merkmal nicht weiter betrachtet wird. Sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Die Effekte in den Subgruppen unterscheiden sich jedoch in ihrem Ausmaß voneinander.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen liegen keine Auswertungen vor. Ein höherer oder geringerer Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen damit nicht belegt.

Dyspnoen

Für den Endpunkt Dyspnoen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Da für diesen Endpunkt die Präzision der Effektschätzung hoch ist (p-Wert < 0,001) und ausreichend homogene Effekte für Subgruppenanalysen nach Region vorliegen, kann aus der vorliegenden Einzelstudie PEGASUS ein Beleg abgeleitet werden. Es ergibt sich für Dyspnoen ein Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Positive Effekte zeigen sich für die Mortalität sowie für schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen in der Endpunktkategorie Morbidität. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Außerdem gibt es für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall und für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) ebenfalls jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich zudem ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich).

Diesen positiven Effekten stehen negative Effekte entgegen. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen liegt ein Hinweis auf höheren Schaden für den Endpunkt schwere Blutungen bei unterschiedlichem Ausmaß für Patienten mit und ohne Mehrgefäß-KHK vor (beträchtlich bzw. gering). Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Weitere negative Effekte zeigen sich für 2 Endpunkte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis für den einen Endpunkt und der Wahrscheinlichkeit Beleg für den anderen Endpunkt und jeweils dem Ausmaß beträchtlich.

Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor.

Tabelle 3: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ASS-Monotherapie ^{c, d}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: 1–3 Jahre zurückliegend c: Neben ASS wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt. d: niedrig dosierter Einsatz (75–175 mg/Tag) ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor in Kombination mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zu ASS-Monotherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1 bis 3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln. Von einem hohen Risiko wird ausgegangen, wenn mindestens einer der folgenden Risikofaktoren erfüllt ist: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, mehr als ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Mehrgefäß-Koronar-Herzkrankheit (Mehrgefäß-KHK), chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ticagrelor

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ASS-Monotherapie ^{c, d}
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: 1–3 Jahre zurückliegend c: Neben ASS wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt. d: niedrig dosierter Einsatz (75–175 mg/Tag) ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie eine ASS-Monotherapie fest. Der pU folgte dieser Festlegung und konkretisierte den Einsatz von ASS mit einer niedrigen Dosis von 75 bis 175 mg/Tag. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden entsprechend der Festlegung des G-BA die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts und Maßnahmen zur angemessenen Lebensführung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Diese benennt der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ticagrelor (Stand zum 02.02.2016)
- bibliografische Recherche zu Ticagrelor (letzte Suche am 12.01.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ticagrelor (letzte Suche am 13.01.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ticagrelor (letzte Suche am 05.04.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PEGASUS-TIMI 54 (PEGASUS ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. ASS: Acetylsalicylsäure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PEGASUS	RCT, doppelblind, parallel	Patienten ≥ 50 Jahre mit Myokardinfarkt 1–3 Jahre vor Randomisierung mit aktuell gut verträglicher ASS-Therapie und ≥ 1 der folgenden atherothrombotischen Risikofaktoren: - Alter ≥ 65 Jahre - medikationsbedürftiger Diabetes mellitus 2. Myokardinfarkt, der mehr als ein Jahr zurückliegt - Mehrgefäß-KHK - chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung	- Ticagrelor 90 mg + ASS (N = 7050)^b - Ticagrelor 60 mg + ASS (N = 7045) - Placebo + ASS (N = 7067) Davon relevante Teilpopulation ^c : - Ticagrelor 60 mg + ASS (n = 5388) - Placebo + ASS (n = 5391)	- Studieneinschluss: bis zu 14 Tage vor Randomisierung - ereignisgesteuerte Studiendauer: nach 1360 Ereignissen im primären Endpunkt und wenn alle Patienten für ≥ 12 Monate behandelt wurden (bis ca. 38 Monate) - Nachbeobachtung: 14–28 Tage nach Studienende	1161 Zentren in 31 Ländern weltweit ^d : Nord- und Lateinamerika, West- und Osteuropa, Asien, Australien, Südafrika 10/2010–12/2014	primär: - kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall sekundär: - Gesamtmortalität - Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Schlaganfall, TIA - Blutungen - UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: In Patienten der relevanten Teilpopulation liegt der Myokardinfarkt ≤ 2 Jahre zurück oder die vorige Behandlung mit ADP-Rezeptorinhibitoren liegt ≤ 1 Jahr zurück.

d: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Niederlande, Norwegen, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Großbritannien und Nordirland, USA

ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; KHK: koronare Herzkrankheit; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Studie	Intervention	Vergleich
PEGASUS	Ticagrelor 60 mg, 2-mal/Tag + ASS 75–150 mg, 1-mal/Tag	Placebo für Ticagrelor 60 mg, 2-mal/Tag + ASS 75–150 mg, 1-mal/Tag
Basistherapie ASS ▪ stabile Dosis während der Studie (75–150 mg), temporäre Erhöhung (> 150 mg/Tag) möglich bei medizinischer Indikation (z. B. ACS oder PCI)		
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ Statine (Simvastatin und Lovastatin ≤ 40 mg/Tag, andere Statine ohne Einschränkungen) ▪ parenterale Antikoagulanzen zur kurzfristigen therapeutischen Behandlung (< 7 Tage) ▪ GP-IIb / IIIa-Inhibitoren ▪ ACE-Hemmer, Betablocker^a ▪ Ernährung und körperliche Aktivität: typische Maßnahmen für Ernährung und körperliche Aktivität für Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und hohem atherothrombotischen Risiko^b		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ geplante Einnahme von ADP-Rezeptorinhibitoren (Clopidogrel^c, Ticlopidin, Prasugrel), Dipyridamol, Cilostazol ▪ starke CYP3A-Inhibitoren, CYP3A-Substrate mit engen therapeutischen Indices, starke CYP3A-Induktoren ▪ orale Antikoagulanzen ▪ Fibrinolytika ▪ CYP2C19-Inhibitoren bei Gabe von Clopidogrel während einer Modifikation der Studienmedikation ▪ größere Operationen innerhalb von 5 Tagen nach Beendigung der Therapie		
Therapieunterbrechungen möglich bei nicht erlaubten Begleitbehandlungen		
Modifikation der Studienmedikation Entscheidung für Indikation zur Behandlung mit ADP-Rezeptorinhibitor Clopidogrel lag beim Prüfarzt: Studienmedikation wurde, unter Aufrechterhaltung der Verblindung, für die Dauer der Indikation für Clopidogrel nach folgendem Schema umgestellt		
Ticagrelor 90 mg, 2-mal/Tag ^d		Placebo für Ticagrelor, 2-mal/Tag
+		+
Placebo für Clopidogrel, 1-mal/Tag		Clopidogrel 75 mg, 1-mal/Tag ^e
+		+
ASS 75–150 mg, 1-mal/Tag ^f		ASS 75–150 mg, 1-mal/Tag ^f
a: Nicht explizit als erlaubte Medikation genannt, aber aus Studienunterlagen geht hervor, dass eine Einnahme während der Studie erfolgte (ACE-Hemmer ca. 59 % und Betablocker ca. 72 % der Patienten in der Gesamtpopulation, für die relevante Teilpopulation liegen keine Daten zur Einnahme während der Studie vor) b: Was unter typisch verstanden wird, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. c: erlaubt nach Entscheidung des Prüfarztes d: Die initiale Dosis konnte nach Einschätzung des Prüfarztes auf 180 mg erhöht werden. e: Die initiale Dosis konnte nach Einschätzung des Prüfarztes auf 300 mg oder 600 mg erhöht werden, außerdem konnte innerhalb der ersten Woche eine Erhöhung auf 75 mg 2-mal/Tag erfolgen. f: Erhöhung der ASS-Dosis nach Einschätzung des Prüfarztes für die Dauer der Umstellung möglich ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ACS: Akutes Koronarsyndrom; ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; CYP: Cytochrom P450; GP: Glykoprotein; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Studiendesign und -population

Bei der eingeschlossenen Studie PEGASUS-TIMI 54 (im vorliegenden Bericht als PEGASUS bezeichnet) handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen. In allen Behandlungsarmen erhielten die Patienten als unverblindete Basistherapie ASS mit einer Dosierung von 75 bis 150 mg/Tag. In 2 Behandlungsarmen wurde Ticagrelor in jeweils anderer Dosierung (60 mg bzw. 90 mg) verabreicht, und im 3. Behandlungsarm erhielten die Patienten Placebo anstelle von Ticagrelor. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt in Ländern Nord- und Lateinamerikas, West- und Osteuropas, Asiens sowie in Australien und Südafrika.

Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 50 Jahre alt waren und bei denen innerhalb der letzten 1 bis 3 Jahre vor Randomisierung ein Myokardinfarkt aufgetreten ist. Zudem sollten die Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit ASS erhalten und gut vertragen haben, sodass die Basistherapie in der Studie verabreicht werden konnte. Außerdem sollten die Patienten mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, 2. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf 2 Ticagrelor-Arme (90 mg: N = 7050; 60 mg: N = 7045) und einen Placebo-Arm (N = 7067) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentren. Für die vorliegende Fragestellung ist die Ticagrelor-Dosis von 60 mg relevant, sodass nachfolgend nur noch dieser Ticagrelor-Arm betrachtet wird.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert und sollte so lange dauern, bis 1360 Ereignisse im primären Endpunkt, einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall, aufgetreten waren. Außerdem sollte die Behandlung bei Studienende für alle Patienten mindestens 12 Monate gedauert haben. Die sekundären Endpunkte umfassten u. a. Gesamtmortalität, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), instabile Angina Pectoris, Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), transitorische ischämische Attacke (TIA), Gesundheitszustand, Blutungen verschiedener Schweregrade und weitere unerwünschte Ereignisse (UE).

Relevante Teilpopulation

Aufgrund der Zulassung von Ticagrelor ist nur ein Teil der Population der Studie PEGASUS für die vorliegende Fragestellung relevant.

Die Behandlung mit Ticagrelor kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitor initiiert werden. In die Studie PEGASUS wurden aber auch Patienten eingeschlossen, bei denen der Myokardinfarkt mehr als 2 Jahre zurückliegt und die gleichzeitig innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung nicht mit einem ADP-Rezeptorinhibitor behandelt wurden.

Die relevante Teilpopulation umfasst im Ticagrelor-Arm 5388 Patienten und im Placebo-Arm 5391 Patienten. Der pU legt für diese Teilpopulation für fast alle relevanten Endpunkte Daten vor (Details siehe Abschnitt 2.4.1).

Umstellung der Studienmedikation / Begleitbehandlung

In beiden Behandlungsarmen war im Studienverlauf bei Indikation zur Behandlung mit dem ADP-Rezeptorinhibitor Clopidogrel eine zeitweilige Umstellung der Studienmedikation unter Aufrechterhaltung der Verblindung erlaubt. Patienten im Ticagrelor-Arm erhielten in diesem Fall eine Dosierung von 90 mg anstelle von 60 mg Ticagrelor und Patienten im Placebo-Arm wurde Clopidogrel verabreicht.

Darüber hinaus waren während der Teilnahme an der Studie bestimmte Begleitbehandlungen nur eingeschränkt erlaubt oder verboten wie z. B. die Behandlung mit anderen Antikoagulanzen oder größere Operationen. Solche Behandlungen konnten nur durchgeführt werden, wenn die Studienmedikation vorübergehend unterbrochen wurde.

Die Begleitbehandlung mit Statinen war während der Studie ausdrücklich erlaubt. Patienten konnten während der Studie auch Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer und Betablocker einnehmen.

Für eine angemessene Lebensführung galten in der Studie PEGASUS als „typisch“ bezeichnete Maßnahmen für Ernährung und körperliche Aktivität für Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen atherothrombotischen Risiko. Diese Maßnahmen wurden in den Studienunterlagen nicht weiter erläutert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Aspekte der angemessenen Lebensführung in der Studie PEGASUS hinreichend adressiert wurden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
PEGASUS	
Mortalität	
Gesamtmortalität	▪ bis 14–28 Tage nach letzter Behandlung (Abschlussvisite) ▪ bei vorzeitigem Behandlungsabbruch wenn möglich bis zum Studienende
Morbidität	
kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	▪ bis 14–28 Tage nach letzter Behandlung (Abschlussvisite) ▪ bei vorzeitigem Behandlungsabbruch wenn möglich bis zum Studienende
instabile Angina Pectoris, TIA	▪ bis 14–28 Tage nach letzter Behandlung (Abschlussvisite)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ Erhebungszeitpunkte: Monat 8, 12, 18, 24, 30 und 36 (± 10 Tage), sowie bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung (Abschlussvisite) ▪ keine Nachbeobachtung geplant
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	▪ nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UE, Abbruch wegen UE, Blutungen, Dyspnoen	▪ bis 14–28 Tage nach letzter Behandlung (Abschlussvisite) ▪ nach vorzeitigem Behandlungsabbruch: Erhebung von UE 14-28 Tage nach Behandlungsende, sowie bei nächster nachfolgender Untersuchung
SUE	▪ bis 14–28 Tage nach letzter Behandlung (Abschlussvisite) ▪ nach vorzeitigem Behandlungsabbruch: Erhebung von SUE bei allen nachfolgenden Untersuchungen bis Studienende
ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Für alle Endpunkte, bis auf den Endpunkt Gesundheitszustand, war die Nachbeobachtung bis 14 bis 28 Tage nach letzter Behandlung der Patienten geplant. Bei vorzeitigem Behandlungsabbruch wurden, wenn möglich, für alle Patienten Daten zu folgenden Endpunkten bis zum Studienende erhoben und in der Auswertung berücksichtigt: Gesamtmortalität, kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Bei Rücknahme der Einverständniserklärung wurden zur Nachbeobachtung der Gesamtmortalität auch öffentliche Quellen herangezogen.

Die Erhebung des Gesundheitszustands der Patienten mittels visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) sollte zu mehreren Zeitpunkten bis einschließlich Monat 36 erfolgen. Es war keine Nachbeobachtung geplant.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	Ticagrelor + ASS	Placebo + ASS
PEGASUS	N = 5388	N = 5391
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (9)	65 (8)
Geschlecht [w / m], %	24 / 76	24 / 76
BMI [kg/m ²], MW (SD)	28,5 (5,0)	28,4 (5,0)
Dauer seit Diagnose des Myokardinfarkt bis zur Randomisierung, n (%)		
< 1 Jahr	54 (1,0)	47 (0,9)
≥ 1 Jahr–< 2 Jahre	4277 (79,4)	4286 (79,5)
≥ 2 Jahre–≤ 3 Jahre	1034 (19,2)	1037 (19,2)
> 3 Jahre	17 (0,3)	14 (0,3)
unbekannt	1 (0,0)	0 (0)
kein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	5 (0,1)	7 (0,1)
Zeitintervall seit letzter Behandlung mit ADP-Rezeptorinhibitoren bis zur Randomisierung, n (%)		
< 30 Tage ^a	2391 (44,4)	2403 (44,6)
30 Tage–12 Monate	2231 (41,4)	2230 (41,4)
> 12 Monate	366 (6,8)	343 (6,4)
unbekannt	2 (0,0)	5 (0,1)
Art des Myokardinfarkt, n (%)		
STEMI	2872 (53,3)	2928 (54,3)
NSTEMI	2209 (41,0)	2177 (40,4)
unbekannt	302 (5,6)	279 (5,2)
Angina Pectoris in der Anamnese, n (%)	1695 (31,5)	1602 (29,7)
Koronarstent-Implantation in der Anamnese, n (%)		
ja	4409 (81,8)	4399 (81,6)
nein	958 (17,8)	977 (18,1)
unbekannt	21 (0,4)	15 (0,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ticagrelor + ASS	Placebo + ASS
PEGASUS	N = 5388	N = 5391
Art des Stents, n (%) ^b		
BMS	2240 (41,6)	2213 (41,0)
DES	2307 (42,8)	2331 (43,2)
unbekannt	211 (3,9)	214 (4,0)
Raucher zum Zeitpunkt der Randomisierung, n (%)		
Nie-Raucher	1856 (34,4)	1938 (35,9)
früherer Raucher	2592 (48,1)	2583 (47,9)
aktiver Raucher	939 (17,4)	865 (16,0)
unbekannt	1 (0,0)	5 (0,1)
medikationsbedürftige Hypertonie, n (%)	4183 (77,6)	4175 (77,4)
atherothrombotische Risikofaktoren für den Einschluss in die Studie, n (%) ^b		
Alter ≥ 65 Jahre	2825 (52,4)	2956 (54,8)
Diabetes mellitus ^c	1774 (32,9)	1710 (31,7)
> 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	884 (16,4)	900 (16,7)
Mehrgesäß-KHK	3313 (61,5)	3300 (61,2)
chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft Gault < 60 ml/min) ^d	306 (5,7)	340 (6,3)
Anzahl der atherothrombotischen Risikofaktoren ^e für den Studieneinschluss, n (%)		
0	34 (0,6)	31 (0,6)
1	2790 (51,8)	2700 (50,1)
2	1765 (32,8)	1852 (34,4)
≥ 3	799 (14,8)	808 (15,0)
ASS-Dosis bei Randomisierung n (%) ^f		
≤ 75 mg	1021 (18,9)	1036 (19,2)
> 75 mg	4354 (80,8)	4339 (80,5)
kein ASS	13 (0,2)	16 (0,3)
Betablocker bei Randomisierung, n (%)	4477 (83,1)	4531 (84,0)
Statine bei Randomisierung, n (%)	4933 (91,6)	4999 (92,7)
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten bei Randomisierung, n (%)	4326 (80,3)	4360 (80,9)
Ethnie, n (%)		
Kaukasier	4592 (85,2)	4606 (85,4)
Schwarze	106 (2,0)	98 (1,8)
Asiaten	639 (11,9)	637 (11,8)
Andere	51 (0,9)	50 (0,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ticagrelor + ASS	Placebo + ASS
PEGASUS	N = 5388	N = 5391
Region, n (%)		
Asien und Australien	665 (12,3)	661 (12,3)
Europa und Südafrika	3042 (56,5)	3037 (56,3)
Nordamerika	1096 (20,3)	1094 (20,3)
Südamerika	585 (10,9)	599 (11,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Einschließlich Patienten, bei denen die unverblindete Behandlung mit ADP-Rezeptorblockern am Tag der oder nach der Randomisierung fortgesetzt wurde. b: Doppelzählungen möglich c: davon medikationsbedürftig definiert als Diabetes Typ I oder Typ II, der mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wird: n (%) für Ticagrelor + ASS: 1549 (28,7) und für Placebo + ASS: 1519 (28,2) d: keine weitere Operationalisierung der chronischen nicht terminalen Nierenfunktionsstörung berichtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1) e: umfasst folgende Risikofaktoren für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft Gault < 60 ml/min). f: Eine ASS-Dosis < 75 mg bzw. > 150 mg nach Randomisierung haben in der Gesamtpopulation maximal 0,4 % der Patienten erhalten. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben vor. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; AT: Angiotensin; BMI: Body-Mass-Index; BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patienten der Studie PEGASUS waren im Mittel 65 Jahre alt. Etwa ein Viertel der Patienten waren Frauen. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) der Patienten lag bei ca. 28,5 kg/m².

Bei den meisten Patienten (ca. 80 %) lag der Myokardinfarkt in der Vorgeschichte weniger als 2 Jahre zurück. Die meisten Patienten (ca. 86 %) hatten innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung eine Behandlung mit ADP-Rezeptorinhibitoren erhalten.

Ca. 50 % der Patienten wiesen genau einen der folgenden Risikofaktoren, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln, auf: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK oder chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung. Etwa 48 % der Patienten wiesen 2 oder mehr dieser Merkmale auf.

Ein Diabetes mellitus unabhängig von der Medikationsbedürftigkeit lag bei etwa 32 % der Patienten vor (nicht medikationsbedürftig war der Diabetes mellitus bei ca. 28,5 %). Etwa 16 % der Patienten hatten mehr als einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und ca. 61 % hatten eine Mehrgefäß-KHK. Bei ca. 6 % der Patienten lag eine chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung vor (zum Kommentar siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Zum Zeitpunkt der Randomisierung lag der Anteil an aktiven Rauchern bei unter 20 %, sodass der maßgebliche Teil der Patienten zu diesem Zeitpunkt Nichtraucher waren. Eine medikationsbedürftige Hypertonie hatten ca. 77 % der Patienten.

Zur relevanten Teilpopulation liegen keine Daten zur Umsetzung der Basistherapie mit ASS während der Studie vor. In der Gesamtpopulation wurden aber maximal nur 0,4 % der Patienten außerhalb des Dosierungsbereichs unter 75 mg oder über 150 mg behandelt.

Bei Randomisierung erhielten mehr als 91 % der Patienten der relevanten Teilpopulation eine Begleitbehandlung mit Statinen und jeweils mehr als 80 % wurden mit Betablockern oder ACE-Hemmern / Angiotensin (AT)1-Antagonisten behandelt. Zur Begleitbehandlung im Verlauf der Studie liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Allerdings geht aus Studienunterlagen hervor, dass sich die Begleitbehandlung bei Randomisierung für die Gesamtpopulation nicht wesentlich von der Behandlung nach Randomisierung unterschied.

Die große Mehrheit der Patienten (ca. 85 %) waren Kaukasier, wobei die Patienten hauptsächlich aus Europa und Südafrika (ca. 56 %) und Nordamerika (ca. 20 %) kamen. Für den Anteil aus Südafrika stammender Patienten liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor; für die Gesamtpopulation lag der Anteil bei ca. 2,2 %.

Zum Anteil an Studien- und Therapieabbrechern liegen für die relevante Teilpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Daten vor.

Dauer von Behandlung und Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Ticagrelor + ASS	Placebo + ASS
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PEGASUS	N = 5388	N = 5391
Behandlungsdauer		
Median / Mittelwert	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer		
Median / Mittelwert	k. A.	k. A.
Gesamtmortalität		
Median / Mittelwert	k. A.	k. A.
Morbidität		
Median / Mittelwert	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	
Nebenwirkungen ^a		
Median / Mittelwert	k. A.	k. A.
Patientenjahre	11191,11	12051,74
a: Analyse umfasst Daten vom Beginn der Behandlung bis zu 7 Tage nach Behandlungsende, mit N = 5322 für Ticagrelor + ASS und N = 5331 für Placebo + ASS. Nach Prüfplan war die Nachbeobachtung bis zu 14-28 Tage nach Behandlungsende geplant.		
ASS: Acetylsalicylsäure; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Abgesehen von Angaben zum Studienverlauf für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen für die relevante Teilpopulation keine Informationen zu Beobachtungsdauern vor. Die Beobachtungsdauern für Nebenwirkungen unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Aufgrund derselben geplanten Nachbeobachtungsdauern für die anderen relevanten Endpunkte (siehe Tabelle 8) ist davon auszugehen, dass die tatsächlichen Beobachtungsdauern dieser Endpunkte sich jeweils zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Dies zeigt sich auch an den mittleren (medianen) Beobachtungsdauern der Gesamtpopulation der Studie PEGASUS, die sich mit 31,8 (33,3) Monaten für Ticagrelor + ASS und 31,7 (33,1) Monaten für Placebo + ASS ebenfalls nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Gleiches gilt für die mittleren (medianen) Behandlungsdauern der Gesamtpopulation mit 25,3 (29,4) Monaten für Ticagrelor + ASS und 27,3 (30,4) Monaten für Placebo + ASS.

Während der Teilnahme an der Studie war es möglich, die Behandlung mit der Studienmedikation vorübergehend umzustellen oder zu unterbrechen. Angaben dazu, wie viele Patienten jeweils in den Behandlungsarmen davon betroffen waren, liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der Gesamtpopulation erhielten ca. 4 % je Behandlungsarm eine Umstellung der Studienmedikation unter Aufrechterhaltung der

Verblindung. Bei 25,4 % der Patienten im Ticagrelor-Arm und 22,7 % der Patienten im Placebo-Arm der Gesamtpopulation erfolgte eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:

Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PEGASUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

ASS: Acetylsalicylsäure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aus der Studie PEGASUS können endpunktspezifisch Belege abgeleitet werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.1).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)
 - Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)
 - instabile Angina Pectoris
 - Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)
 - TIA
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - alle klinisch relevanten Blutungen
 - schwere Blutungen
 - klinisch relevante nicht schwere Blutungen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zudem wird abweichend vom pU der Endpunkt alle klinisch relevanten Blutungen für die Bewertung als patientenrelevant angesehen. Für alle anderen Endpunkte zu Nebenwirkungen werden Auswertungen exklusive Blutungen als relevant betrachtet.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	Instabile Angina Pectoris	Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	TIA	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE (exkl. Blutungen)	Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen)	Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen)	Alle klinisch relevanten Blutungen (gemäß PLATO-Definition)	Schwere Blutungen (gemäß PLATO-Definition)	Klinisch relevante nicht schwere Blutungen (gemäß PLATO-Definition)	Dyspnoen ^a
PEGA-SUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	nein ^c	ja	nein ^d	ja ^e	nein ^d	ja	nein ^d	ja
a: setzt sich aus den folgenden Ereignissen zusammen (kodiert nach MedDRA): „Dyspnoe (PT)“, „Belastungsdyspnoe (PT)“, „Ruhedyspnoe (PT)“, „nächtliche Dyspnoe (PT)“, „Dyspnoe paroxysmal nächtlich (PT)“ b: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 c: Endpunkt nicht erhoben d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden e: als Annäherung für den Endpunkt Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen) herangezogen, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; exkl.: exklusive; inkl.: inklusive; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PLATO: Platelet Inhibition and Patient Outcomes; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus															

Anders als für alle anderen Endpunkte liegen für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) nur Daten bis 18 Monate nach Behandlungsbeginn vor. Daten zum Zeitpunkt 36 Monate liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Somit stehen für den Endpunkt Gesundheitszustand keine verwertbaren Daten zur Verfügung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PEGASUS nicht erhoben.

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen), alle klinisch relevanten Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen legt der pU keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Der Endpunkt Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen) wird als Näherung für den Endpunkt Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen) herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	Instabile Angina Pectoris	Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	TIA	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE (exkl. Blutungen)	Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen)	Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen)	Alle klinisch relevanten Blutungen	Schwere Blutungen	Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	Dyspnoen
PEGA-SUS	N	N	N	N	N	N	N	┐ ^a	┐ ^b	N	┐ ^c	N	┐ ^c	N	┐ ^c	N

a: keine verwertbaren Daten vorhanden
b: Endpunkt nicht erhoben
c: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; exkl. exklusive; inkl.: inklusive; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Placebo + ASS für die relevante Teilpopulation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Überlebenszeitanalysen finden sich in Anhang A.

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis und stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (% ^a)	HR [95 %-KI]; p-Wert
PEGASUS					
Mortalität (Zeit bis zum Ereignis)					
Gesamt mortalität	5388	n. e. 206 (4,4)	5391	n. e. 256 (5,4)	0,80 [0,67; 0,96]; 0,018
kardiovaskuläre Mortalität	5388	n. e. 119 (2,6)	5391	n. e. 167 (3,6)	0,71 [0,56; 0,90]; 0,004
Morbidität (Zeit bis zum Ereignis)					
kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	5388	n. e. 373 (7,9)	5391	n. e. 463 (9,6)	0,80 [0,70; 0,91]; 0,001
Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	5388	n. e. 230 (4,8)	5391	n. e. 274 (5,6)	0,83 [0,70; 0,99]; 0,041
instabile Angina Pectoris ^b	5388	n. e. 32 (0,7)	5391	n. e. 29 (0,6)	1,10 [0,66; 1,82]; 0,714
Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	5388	n. e. 71 (1,5)	5391	n. e. 95 (2,0)	0,74 [0,55; 1,01]; 0,058
TIA ^c	5388	n. e. 10 (0,2)	5391	n. e. 15 (0,3)	0,66 [0,30; 1,48]; 0,315
Morbidität (Stetige Endpunkte)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		keine verwertbaren Daten vorhanden ^d			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
a: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse					
b: umfasst Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Eintreten der letzten Symptome zur Hospitalisierung der Patienten geführt haben					
c: umfasst Ereignisse, die innerhalb von 48 Stunden nach Eintreten der letzten Symptome zur Hospitalisierung der Patienten geführt haben					
d: keine Daten für den relevanten Zeitpunkt, 36 Monate, verfügbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)					
ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PEGASUS					
Nebenwirkungen					
UE (exkl. Blutungen, ergänzend dargestellt)	5322	k. A.	5331	k. A.	–
SUE (exkl. Blutungen) ^a	5322	1044 (19,6)	5331	1111 (20,8)	0,94 [0,87; 1,02]; 0,130 ^b
Abbruch wegen UE					
▪ exkl. Blutungen	5322	k. A.	5331	k. A.	–
▪ inkl. Blutungen	5322	829 (15,6)	5331	429 (8,0)	1,94 [1,73; 2,16]; < 0,001 ^b
alle klinisch relevanten Blutungen	5322	k. A.	5331	k. A.	–
schwere Blutungen	5322	145 (2,7)	5331	59 (1,1)	2,46 [1,82; 3,32]; < 0,001 ^b
tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen	5322	100 (1,9)	5331	44 (0,8)	2,28 [1,60; 3,24]; < 0,001 ^b
intrakranielle Blutungen	5322	23 (0,4)	5331	18 (0,3)	1,28 [0,69; 2,37]; 0,529 ^b
andere schwere Blutungen	5322	48 (0,9)	5331	15 (0,3)	3,21 [1,80; 5,72]; < 0,001 ^b
klinisch relevante nicht schwere Blutungen	5322	k. A.	5331	k. A.	–
Dyspnoen	5322	738 (13,9)	5331	306 (5,7)	2,42 [2,13; 2,75]; < 0,001 ^b
a: Ereignisse, welche zum Tode führten, sind enthalten b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) ASS: Acetylsalicylsäure; exkl.: exklusive; inkl.: inklusive; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Aus der Studie PEGASUS können endpunktspezifisch Belege abgeleitet werden. Für Endpunkte, für die das möglich ist, erfolgt eine entsprechende Begründung.

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte zur Mortalität zusammen genommen einen Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS ableitet.

Morbidität

Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall einen Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS ableitet.

Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) einen Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS ableitet.

Instabile Angina Pectoris

Für den Endpunkt instabile Angina Pectoris zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Für Patienten von 65 bis 75 Jahren sowie für Patienten > 75 Jahre zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in

Kombination mit ASS. Damit ist ein Zusatznutzen von Ticagrelor für Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Subgruppenergebnisse berücksichtigt und für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) schließt, dass ein Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS nicht belegt ist.

TIA

Für den Endpunkt TIA zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU legt keine verwertbaren Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand vor, der mithilfe der EQ-5D VAS erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU berücksichtigt den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PEGASUS nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE (exklusive Blutungen)

Für den Endpunkt SUE (exklusive Blutungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein höherer oder geringerer Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist für den Endpunkt SUE (exklusive Blutungen) damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Auswertungen exklusive Blutungen vor.

Als Näherung wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertung inklusive Blutungen betrachtet (detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen) einen Beleg für ein höheres Risiko ableitet.

Alle klinisch relevanten Blutungen

Für den Endpunkt alle klinisch relevanten Blutungen liegen keine Auswertungen vor. Ein höherer oder geringerer Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist für den Endpunkt alle klinisch relevanten Blutungen damit nicht belegt.

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Darüber hinaus liegen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-KHK vor.

Für das Merkmal > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte unterscheiden sich die Ergebnisse in den beiden Subgruppen in Effektrichtung und Ausmaß nicht vom Ergebnis der gesamten relevanten Teilpopulation der Studie PEGASUS, sodass dieses Merkmal nicht weiter betrachtet wird.

Sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Die Effekte in den Subgruppen unterscheiden sich jedoch in ihrem Ausmaß voneinander.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Subgruppenergebnisse berücksichtigt und zudem eine andere Operationalisierung für den Endpunkt Blutungen heranzieht. Der pU leitet auf Basis seines Endpunkts zu Blutungen einen Beleg für ein höheres Risiko für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS ab.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen liegen keine Auswertungen vor. Ein höherer oder geringerer Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ist für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen damit nicht belegt.

Dyspnoen

Für den Endpunkt Dyspnoen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Da für diesen Endpunkt die Präzision der Effektschätzung hoch ist (p -Wert $< 0,001$) und ausreichend homogene Effekte für Subgruppenanalysen nach Region vorliegen (siehe Abbildung 7 in Anhang C) kann aus der vorliegenden Einzelstudie PEGASUS ein Beleg abgeleitet werden. Es ergibt sich für Dyspnoen ein Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / 65 bis 75 Jahre / > 75 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Diabetes mellitus (ja / nein)
- > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja / nein)
- Mehrgefäß-KHK (ja / nein)
- Raucher bei Studieneinschluss (ja / nein)
- BMI bei Baseline ($< 30 \text{ kg/m}^2$ / $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Es werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Voraussetzung für einen Beleg einer Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p -Wert $< 0,05$. Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen unabhängig von der Fallzahl und der Anzahl an Ereignissen berichtet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der ausschließlich Subgruppenergebnisse darstellt, wenn in mindestens einer Subgruppe mehr als 15 Ereignisse beobachtet wurden (zum Kommentar siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Placebo + ASS für die relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	
Endpunktkategorie						
Endpunkt	N	Mediane	N	Mediane	HR [95 %-KI]	p-Wert
Merkmal		Überlebenszeit		Überlebenszeit in		
Subgruppe		in Monaten		Monaten		
		[95 %-KI]		[95 %-KI]		
		Patienten mit		Patienten mit		
		Ereignis		Ereignis		
		n (% ^a)		n (% ^a)		
PEGASUS						
Mortalität						
Gesamtmortalität						
BMI (kg/m ²)						
< 30	3588	n. e. 149 (4,9)	3686	n. e. 162 (4,9)	0,95 [0,76; 1,19]	0,651
≥ 30	1787	n. e. 56 (3,4)	1693	n. e. 93 (6,5)	0,56 [0,40; 0,78]	< 0,001
					Interaktion:	0,009
Morbidität						
kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall						
Alter (Jahre)						
< 65	2556	n. e. 145 (6,5)	2429	n. e. 191 (8,9)	0,71 [0,57; 0,88]	0,002
65–75	2168	n. e. 162 (8,3)	2324	n. e. 181 (8,7)	0,96 [0,77; 1,18]	0,685
> 75	664	n. e. 66 (11,6)	638	n. e. 91 (15,5)	0,70 [0,51; 0,96]	0,028
					Interaktion:	0,096
Geschlecht						
männlich	4121	n. e. 263 (7,2)	4077	n. e. 347 (9,5)	0,74 [0,63; 0,87]	< 0,001
weiblich	1267	n. e. 110 (9,8)	1314	n. e. 116 (9,7)	0,98 [0,76; 1,27]	0,883
					Interaktion:	0,070
BMI (kg/m ²)						
< 30	3588	n. e. 225 (7,1)	3686	n. e. 309 (9,1)	0,74 [0,62; 0,88]	< 0,001
≥ 30	1787	n. e. 146 (9,2)	1693	n. e. 153 (10,5)	0,90 [0,71; 1,12]	0,346
					Interaktion:	0,189

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	
Endpunktkategorie	N	Mediane	N	Mediane	HR [95 %-KI]	p-Wert
Endpunkt		Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Merkmal		Patienten mit Ereignis n (% ^a)		Patienten mit Ereignis n (% ^a)		
Subgruppe						
PEGASUS						
Morbidität						
Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)						
Geschlecht						
männlich	4121	n. e. 161 (4,4)	4077	n. e. 209 (5,6)	0,75 [0,61; 0,93]	0,007
weiblich	1267	n. e. 69 (6,1)	1314	n. e. 65 (5,5)	1,10 [0,78; 1,54]	0,578
					Interaktion:	0,059
BMI (kg/m ²)						
< 30	3588	n. e. 123 (3,9)	3686	n. e. 184 (5,4)	0,68 [0,54; 0,86]	0,001
≥ 30	1787	n. e. 106 (6,6)	1693	n. e. 90 (6,1)	1,11 [0,84; 1,47]	0,465
					Interaktion:	0,008
Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)						
Alter (Jahre)						
< 65	2556	n. e. 21 (1,0)	2429	n. e. 41 (1,9)	0,48 [0,28; 0,81]	0,006
65–75	2168	n. e. 35 (1,8)	2324	n. e. 33 (1,7)	1,14 [0,71; 1,84]	0,579
> 75	664	n. e. 15 (2,6)	638	n. e. 21 (4,0)	0,69 [0,35; 1,34]	0,269
					Interaktion:	0,055
a: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse						
ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 17: Subgruppen (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	
Endpunktkategorie						
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Merkmal Subgruppe						
PEGASUS						
Nebenwirkungen						
schwere Blutungen						
> 1 Myokardinfarkt in Vorgeschichte ^a						
Ja	869	31 (3,6)	893	6 (0,7)	5,31 [2,23; 12,66] ^b	< 0,001 ^c
Nein	4453	114 (2,6)	4438	53 (1,2)	2,14 [1,55; 2,96] ^b	< 0,001 ^c
					Interaktion:	0,055 ^d
Mehrfäß-KHK						
Ja	3278	103 (3,1)	3256	33 (1,0)	3,10 [2,10; 4,57] ^b	< 0,001 ^c
Nein	2043	42 (2,1)	2075	26 (1,3)	1,64 [1,01; 2,67] ^b	0,044 ^c
					Interaktion:	0,045 ^d
a: ≥ ein Jahr vor Randomisierung						
b: eigene Berechnung, asymptotisch						
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3])						
d: eigene Berechnung, Cochran's Q-Test						
ASS: Acetylsalicylsäure; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmofifikation durch das Merkmal BMI vor. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS zeigt.

Umgang mit dem Ergebnis zum Merkmal BMI

Sowohl für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) zeigen sich dem Ergebnis zur Gesamtmortalität entgegengesetzte Ergebnisse zum Merkmal BMI. Es zeigt sich jeweils für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS, während sich für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen zeigt. Die gegenläufigen Subgruppenergebnisse für das Merkmal BMI über verschiedene, nicht voneinander unabhängige Endpunkte hinweg, lassen sich inhaltlich nicht sinnvoll interpretieren und werden daher in der Gesamtschau für die Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtmortalität erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS (siehe Abschnitt 2.4.3).

Diese Einschätzung stimmt abgesehen von der Begründung, warum keine Subgruppenergebnisse betrachtet werden, mit der Einschätzung des pU überein. Der pU gibt an, dass er die Subgruppenergebnisse insgesamt für nicht interpretierbar hält und berücksichtigt Subgruppen daher generell nicht.

Morbidität

Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall liegt jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Merkmale Alter, Geschlecht und BMI vor.

Da keine Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen vorliegen, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS (siehe Abschnitt 2.4.3).

Diese Einschätzung stimmt abgesehen von der Begründung, warum keine Subgruppenergebnisse betrachtet werden, mit der Einschätzung des pU überein.

Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) liegen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI vor.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS (siehe Abschnitt 2.4.3).

Diese Einschätzung stimmt abgesehen von der Begründung, warum keine Subgruppenergebnisse betrachtet werden, mit der Einschätzung des pU überein.

Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS. Da nur ein Hinweis auf

eine Effektmodifikation vorliegt und das Subgruppenergebnis im Gegensatz zu dem der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Tabelle 14), ergibt sich für die Altersgruppe < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Für Patienten von 65 bis 75 Jahren sowie für Patienten > 75 Jahre zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Damit ist ein Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS für die Altersgruppen 65 bis 75 Jahre und > 75 Jahre nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Subgruppenergebnisse berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen liegen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-KHK vor.

Für das Merkmal > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Die Effektrichtung und das Ausmaß stimmen für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten relevanten Teilpopulation der Studie PEGASUS überein. Daher wird dieses Merkmal bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter betrachtet.

Für Patienten mit Mehrgefäß-KHK zeigen sich ebenso wie für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Dadurch ergibt sich für sowohl Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Die Effekte in den beiden Subgruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes (siehe hierzu Abschnitt 2.5.1).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Subgruppenergebnisse berücksichtigt und für einen anders operationalisierten Endpunkt zu Blutungen für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS einen Beleg für ein höheres Risiko von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

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 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf einen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), sowie den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Außerdem gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich). Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen) und schwere Blutungen liegen Hinweise auf einen höheren Schaden vor. Darüber hinaus gibt es einen Beleg für einen höheren Schaden für den Endpunkt Dyspnoen. Für das Subgruppenmerkmal Mehrgefäß-KHK liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Weiterhin gibt es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	4,4 % ^c vs. 5,4 % ^c HR: 0,80 [0,67; 0,96] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	7,9 % ^c vs. 9,6 % ^c HR: 0,80 [0,70; 0,91] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	4,8 % ^c vs. 5,6 % ^c HR: 0,83 [0,70; 0,99] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
instabile Angina Pectoris	0,7 % ^c vs. 0,6 % ^c HR: 1,10 [0,66; 1,82] p = 0,714	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	
Morbidity			
Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	1,5 % ^c vs. 2,0 % ^c HR: 0,74 [0,55; 1,01] p = 0,058		
Alter (Jahre)	< 65	1,0 % ^c vs. 1,9 % ^c HR: 0,48 [0,28; 0,81] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	65–75	1,8 % ^c vs. 1,7 % ^c HR: 1,14 [0,71; 1,84] p = 0,579	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	> 75	2,6 % ^c vs. 4,0 % ^c HR: 0,69 [0,35; 1,34] p = 0,269	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TIA		0,2 % ^c vs. 0,3 % ^c HR: 0,66 [0,30; 1,48] p = 0,315	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden		
Health-related Quality of Life			
	Endpoint not assessed		
Side Effects			
SUE (excl. Bleedings) ^d	19,6 % vs. 20,8 % RR: 0,94 [0,87; 1,02] p = 0,130	higher / lower harm not assessed	
Discontinuation due to AE	no data available		
▪ excl. Bleedings			
▪ incl. Bleedings	15,6 % vs. 8,0 % RR: 1,94 [1,73; 2,16] RR: 0,52 [0,46; 0,58] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
alle klinisch relevanten Blutungen	keine Daten vorhanden	
schwere Blutungen		
Mehrgefäß-KHK Ja	3,1 % vs. 1,0 % RR: 3,10 [2,10; 4,57] RR: 0,32 [0,22; 0,48] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Nein	2,1 % vs. 1,3 % RR: 1,64 [1,01; 2,67] RR: 0,61 [0,38; 0,99] ^e p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
klinisch relevante nicht schwere Blutungen	keine Daten vorhanden	
Dyspnoen	13,9 % vs. 5,7 % RR: 2,42 [2,13; 2,75] RR: 0,41 [0,36; 0,47] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse d: Ereignisse, welche zum Tode führten sind enthalten e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; exkl.: exklusive; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Die Endpunkte Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen) und Dyspnoen wurden jeweils der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein Hinweis darauf vor, dass Abbrüche in der Studie PEGASUS vorwiegend durch SUE bedingt waren. Für den Endpunkt Dyspnoen gibt der pU den Anteil schwerwiegender Dyspnoen in beiden Studienarmen mit weniger als 3 % bezogen auf alle Dyspnoen an.

Der Endpunkt schwere Blutungen wird der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Alle Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen betrachtet.

Die Einschätzungen zur Kategorisierung der Endpunkte entsprechen dem Vorgehen des pU.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtmortalität Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: ▪ schwere Blutungen ▫ Mehrgefäß-KHK Hinweis auf höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ▫ keine Mehrgefäß-KHK Hinweis auf höheren Schaden; Ausmaß: gering
Morbidität - schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall (kombinierter Endpunkt) Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering ▪ Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering ▪ Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) ▫ Alter < 65 Jahre Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ▪ Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen) Hinweis auf höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ▪ Dyspnoen Beleg für höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
ASS: Acetylsalicylsäure; inkl.: inklusive; KHK: koronare Herzkrankheit; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Positive Effekte zeigen sich für die Mortalität sowie für schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen in der Endpunktkategorie Morbidität. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Außerdem gibt es für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall und für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) ebenfalls jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich zudem ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich).

Diesen positiven Effekten stehen negative Effekte entgegen. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen liegt ein Hinweis auf höheren Schaden für den Endpunkt schwere Blutungen bei unterschiedlichem Ausmaß für Patienten mit und ohne Mehrgefäß-KHK vor (beträchtlich bzw. gering). Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Weitere negative Effekte zeigen sich für 2 Endpunkte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis für den einen Endpunkt und der Wahrscheinlichkeit Beleg für den anderen Endpunkt und jeweils dem Ausmaß beträchtlich.

Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie.

Zusammenfassung

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ASS-Monotherapie ^{c, d}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: 1–3 Jahre zurückliegend c: Neben ASS wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt. d: niedrig dosierter Einsatz (75–175 mg/Tag) ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

PEGASUS-TIMI 54

AstraZeneca. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multinational trial, to assess the prevention of thrombotic events with ticagrelor compared to placebo on a background of acetyl salicylic acid (ASA) therapy in patients with history of myocardial infarction; [PEGASUS: PrEvention with ticaGrelor of secondAry thrombotic events in high-riSk patients with prior acUte coronary Syndrome; thrombolysis in myocardial infarction study group]; study D5132C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

AstraZeneca. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multinational trial, to assess the prevention of thrombotic events with ticagrelor compared to placebo on a background of acetyl salicylic acid (ASA) therapy in patients with history of myocardial infarction; [PEGASUS: PrEvention with ticaGrelor of secondAry thrombotic events in high-riSk patients with prior acUte coronary Syndrome; thrombolysis in myocardial infarction study group]; study D5132C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

AstraZeneca. A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multinational trial, to assess the prevention of thrombotic events with ticagrelor compared to placebo on a background of acetyl salicylic acid (ASA) therapy in patients with history of myocardial infarction [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.04.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017242-30.

AstraZeneca. Prevention of cardiovascular events (eg, death from heart or vascular disease, heart attack, or stroke) in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2015 [Zugriff: 05.04.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01225562>.

AstraZeneca. Prevention of cardiovascular events (eg, death from heart or vascular disease, heart attack, or stroke) in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2015 [Zugriff: 05.04.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01225562>.

Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. Am Heart J 2014; 167(4): 437-444.e5.

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372(19): 1791-1800.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine Monotherapie mit ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie und konkretisiert einen niedrig dosierten Einsatz von 75 bis 175 mg/Tag.

Die Auswahl der ASS-Monotherapie entspricht der Festlegung des G-BA zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1 bis 3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln. Die Konkretisierung auf 75 bis 175 mg ASS/Tag ist nachvollziehbar.

Der G-BA hat zudem festgelegt, dass neben ASS unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt wird, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird vom G-BA eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt.

Die vom G-BA formulierten Voraussetzungen benennt der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden entsprechend der Festlegung des G-BA die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts und Maßnahmen zur angemessenen Lebensführung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für Ticagrelor 60 mg in Kombination mit niedrigdosierter ASS (75 bis 150 mg) für erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses im Vergleich zu niedrig dosierter ASS (75 bis 175 mg) zu bewerten. Die Bewertung sollte basierend auf Daten aus RCT in Bezug auf aus der Sicht des pU patientenrelevante Endpunkte erfolgen.

Der Fragestellung des pU und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Einschränkungen und Ergänzungen werden nachfolgend beschrieben.

Patientenpopulation

Die Fragestellung des pU bezieht sich auf die laut Zulassung definierte Patientenpopulation [5]. Gemäß der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung auf Patienten, bei denen der Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 1 bis 3 Jahre zurückliegt.

Das hohe Risiko der Patienten für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses wird laut pU insbesondere durch die folgenden Risikofaktoren bestimmt: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, 2. vorangegangener Myokardinfarkt, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung. Der pU verweist dazu auf die Fachinformation zu Ticagrelor [5]. Darüber hinaus werden in Leitlinien weitere Risikofaktoren erwähnt, wie Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Raucherstatus [6].

Intervention und Vergleichstherapie

Der pU äußert sich in seiner Fragestellung und seinen Einschlusskriterien weder zur weiteren Basistherapie des Myokardinfarkts noch zur vom G-BA formulierten angemessenen Lebensführung (siehe Abschnitt 2.7.1). Beides ist beim Einschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Endpunkte

Der pU listet in seiner Fragestellung eine Reihe von aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkten auf. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU verweist auf die in der Vorlage zum Dossier aufgeführten zu beachtenden Aspekte und die verwendeten Bewertungsbögen im Anhang 4-F des Modul 4 A. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung des Studiendesigns gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements vorzunehmen und in Anhang 4-E darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU benennt in Abschnitt 4.2.5 (Modul 4 A) die Patientencharakteristika, die aus seiner Sicht die Population beschreiben. In seiner Tabelle zur Charakterisierung der Studienpopulation stellt der pU darüber hinaus weitere Risikofaktoren, die das hohe Risiko abbilden, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln, dar: Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus sowie chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung. Die chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung definiert er dabei als eine Kreatinin-Clearance < 60 ml/min – zur Kommentierung hierzu siehe Abschnitt 2.7.2.4.1. Der pU stellt außerdem die Anzahl der Risikofaktoren dar, die das hohe Risiko abbilden, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika beschreiben die Population weitgehend. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden sie ergänzt um Angaben zur Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung (Betablocker, Statine, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten), Diabetes mellitus unabhängig von der Medikationsbedürftigkeit sowie medikationsbedürftige Hypertonie. Daten zur Hypertonie unabhängig vom Medikationsstatus liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Endpunkte

Der pU nennt die von ihm für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte und beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Für die Bewertung wurde eine relevante direkt vergleichende Studie (PEGASUS) identifiziert, daher werden vom pU keine Meta-Analysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen. Die Sensitivitätsanalysen zum kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da keine der in den Sensitivitätsanalysen ausgewerteten Kombinationen einen Endpunkt zu kardiovaskulären Ereignissen im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend abbildet. Die vom pU als Sensitivitätsanalysen dargestellten Endpunkte SUE (exklusive Blutungen) und schwere Blutungen nach PLATO-Definition werden in der vorliegenden Bewertung als relevante Endpunkte eingeschlossen. Zu den oben genannten Ausführungen siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. Sensitivitätsanalysen für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, die auf Inzidenzdichten basieren, werden nicht berücksichtigt, weil in der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen mittels relativer Risiken für diese Endpunkte als adäquat angesehen werden.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt.

Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich Subgruppenanalysen dar, wenn in mindestens einer Subgruppe mehr als 15 Ereignisse beobachtet wurden. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Ereignissen zur Analyse von Subgruppen und Effektmodifikatoren. Daher wird dem Vorgehen des pU nicht gefolgt. Subgruppenanalysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung unabhängig von der Fallzahl und der Anzahl an Ereignissen berichtet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis darauf, dass sie unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU hat eine RCT in seine Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich dabei um die Studie PEGASUS-TIMI 54 (in der vorliegenden Nutzenbewertung mit der Kurzbezeichnung PEGASUS benannt). Diese Studie wird, dem pU folgend, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der Studie PEGASUS dar, die er in die Nutzenbewertung einschließt. Der pU liefert unvollständige Angaben für die

Teilpopulation der Studie, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (von ihm benannt als „zulassungskonforme Population“). Fehlende Angaben für die relevante Teilpopulation betreffen die bereits in Abschnitt 2.7.2.2 genannten Patientencharakteristika sowie die Behandlungs- und Beobachtungsdauern. In den Studienunterlagen liegen ausschließlich für Nebenwirkungen Angaben zu Beobachtungsdauern in Patientenjahren vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Zum Anteil der Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung liefert der pU in seinen Ergebnistabellen (Tabelle 4-13 in Modul 4 A) voneinander abweichende Angaben. In der relevanten Teilpopulation liegt demnach bei ca. 6 % der Patienten eine chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung vor (siehe auch Tabelle 9), während ca. 20 % eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen. Die beiden Angaben basieren jeweils auf derselben Operationalisierung, nämlich einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min. Diese Diskrepanz der Angaben lässt sich auf Basis der Studienunterlagen nicht aufklären. Ob, wie gemäß Leitlinie empfohlen, bei Patienten mit chronischer nicht terminaler Nierenfunktionsstörung die verminderte Kreatinin-Clearance gegebenenfalls durch wiederholte Messungen über einen längeren Zeitraum nachgewiesen wurde, bleibt unklar [7].

Aufgrund der oben beschriebenen Probleme konnte das Subgruppenmerkmal chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zu Subgruppenanalysen).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen vergleicht der pU Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der Studie PEGASUS mit denen von Patienten in Deutschland auf Basis von 2 Studien. Laut pU wurden in diesen Studien ebenfalls Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln, eingeschlossen. Bei einer Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Patientenaktenstudie ausschließlich an Patienten in Deutschland [8,9]. Aus der anderen multinationalen, multizentrischen, prospektiven, longitudinalen nicht interventionellen Kohortenstudie (TIGRIS) wurden speziell Daten von Patienten herangezogen, die in deutschen Studienzentren behandelt wurden [10,11].

Als Patientencharakteristika wählt der pU die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht, BMI, > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus, Mehrgefäß-KHK, chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min), Raucher zum Zeitpunkt der Rekrutierung, medikationspflichtige Hypertonie und medikationspflichtige Hypercholesterinämie. Aus der Gegenüberstellung der Daten schließt der pU, dass die in der jeweiligen Studie eingeschlossenen Patienten hinsichtlich wesentlicher demografischer und klinischer Parameter vergleichbar sind, und schlussfolgert, dass die Ergebnisse aus der Studie PEGASUS auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Zur weiteren Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse beschreibt der pU für die Studie PEGASUS Subgruppenanalysen nach Region. Bei der Analyse von 4 a priori definierten Subgruppen (Asien und Australien / Europa und Südafrika / Nordamerika / Südamerika) zeigt sich kein Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation. Darüber hinaus führt der pU post hoc eine Analyse von Europa im Vergleich zu Regionen außerhalb Europas durch. Diese Analyse ergebe lediglich für den Endpunkt Dyspnoen einen Hinweis auf Effektmodifikation. Aus dem geringen Vorkommen von Effektmodifikationen regionsbezogener Subgruppenmerkmale schließt der pU, dass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse im Dossier auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Ergebnisse aus der Studie PEGASUS nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), instabile Angina Pectoris, Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), TIA, SUE (exkl. Blutungen), Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen) sowie Dyspnoen sind im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für die genannten Endpunkte wurde mit niedrig bewertet. Den Bewertungen wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, wurde vom pU mit hoch bewertet, da nach Monat 8 mehr als 10 % fehlende Werte in beiden Studienarmen vorlagen. Da für diesen Endpunkt Auswertungen zu Monat 36 relevant sind, aber nicht vorliegen, wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen (zum Kommentar siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere Blutungen für die Operationalisierung über die Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Definition (zum Kommentar siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). In der vorliegenden Bewertung wird jedoch die Operationalisierung nach Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)-Definition verwendet. Das Verzerrungspotenzial wird mit niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen), alle klinisch relevanten Blutungen sowie klinisch relevante nicht schwere Blutungen wird nicht bewertet, da keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- kardiovaskuläre Mortalität: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- Mortalität aufgrund von KHK: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtmortalität wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Gesamtmortalität bildet die Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache ab und bietet daher ein umfassenderes Bild als weitere Endpunkte, die die Mortalität aufgrund spezieller Ursachen abbilden.

Kardiovaskuläre Mortalität stellt einen Teilaspekt der Gesamtmortalität dar und wird somit durch den Endpunkt Gesamtmortalität berücksichtigt. Zusätzlich sind tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse im kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall enthalten, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Mortalität aufgrund von KHK ist wiederum ein Teilaspekt der kardiovaskulären Mortalität.

Alle Todesfälle wurden in der Studie PEGASUS durch ein unabhängiges, verblindetes, klinisches Endpunktkomitee bestätigt.

Morbidität

- kombinierter Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall“: eingeschlossen
- kombinierter Endpunkt „Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall“: nicht eingeschlossen
- kombinierter Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder dringende Koronarrevaskularisation“: nicht eingeschlossen
- kombinierter Endpunkt „Mortalität aufgrund von KHK, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall“: nicht eingeschlossen

Von den 4 vorgelegten kombinierten Endpunkten bildet die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem

Schlaganfall, im Gegensatz zu den anderen kombinierten Endpunkten, einen Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen hinreichend ab.

Die 3 letztgenannten kombinierten Endpunkte legt der pU zudem lediglich als Sensitivitätsanalysen für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall vor.

- Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich): eingeschlossen

Nach Angaben des pU wurde der Endpunkt Myokardinfarkt nach einer Definition operationalisiert, die auf einem gemeinsamen Konsensuspapier verschiedener nationaler und internationaler kardiologischer Fachgesellschaften beruht [12]. Zudem wurde jeder Myokardinfarkt in der Studie PEGASUS durch ein unabhängiges, verblindetes, klinisches Endpunktkomitee bestätigt. Periprozedurale Enzyminfarkte sind nach Angaben des pU in der relevanten Teilpopulation nur vereinzelt aufgetreten (1 Ereignis im Ticagrelor-Arm und 2 Ereignisse im Placebo-Arm).

- instabile Angina Pectoris: eingeschlossen
- Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich): eingeschlossen

Der Endpunkt Schlaganfall umfasst sowohl tödliche als auch nicht tödliche Ereignisse. Die Ereignisse wurden in der Studie PEGASUS, sofern möglich, nach ihrer Ursache (ischämisch / hämorrhagisch / unbekannt), klassifiziert.

Jeder Schlaganfall wurde in der Studie PEGASUS durch ein unabhängiges, verblindetes, klinisches Endpunktkomitee bestätigt.

- TIA: eingeschlossen
- dringende Koronarrevaskularisation: nicht eingeschlossen

Patientenrelevante Ereignisse, die in der Folge gegebenenfalls eine Koronarrevaskularisation erfordern können, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Endpunkte Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) und instabile Angina Pectoris berücksichtigt. Anhand der vom pU vorgelegten Operationalisierung ist zudem nicht nachvollziehbar, inwiefern die Koronarrevaskularisationen dringend indiziert waren.

- Stentthrombose: nicht eingeschlossen

Stentthrombosen stellten in der Studie PEGASUS Ereignisse nach der Academic Research Consortium Definition dar [13]. Die Definition beinhaltet Stentthrombosen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung bereits durch Endpunkte wie Gesamtmortalität, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) und instabile Angina Pectoris berücksichtigt werden.

- EQ-5D VAS: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

In der Studie PEGASUS wurde der EQ-5D-3L eingesetzt. Der EQ-5D besteht aus 5 Einzeldomänen, die in einem Nutzwert zusammengefasst werden, und einer VAS, die den globalen Gesundheitszustand abfragt [14]. Auf der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Trotz Darstellung des Endpunkts EQ-5D VAS zieht der pU diesen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Sein Vorgehen begründet er nicht.

Die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS war in der Studie PEGASUS über die gesamte Studiendauer geplant. Für die relevante Teilpopulation liefert der pU jedoch lediglich Daten bis zum Zeitpunkt 18 Monate. Für alle anderen Endpunkte liefert der pU Daten bis zum Zeitpunkt 36 Monate, sodass eine Erhebung des Gesundheitszustands zu diesem Zeitpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Aus Ergebnistabellen für die Gesamtpopulation geht hervor, dass bis zum Zeitpunkt 42 Monate tatsächlich Daten erhoben wurden. Darüber hinaus wurde bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung die EQ-5D VAS von > 80 % der Patienten der Gesamtpopulation bei der Abschlussvisite ausgefüllt. Warum der pU für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen für den EQ-5D zum Zeitpunkt 36 Monate vorlegt, obwohl er für alle anderen Endpunkte den Studienzeitraum bis 36 Monate berücksichtigt, bleibt unklar.

Aufgrund fehlender Daten zum relevanten Auswertungszeitpunkt liegen für den Endpunkt EQ-5D VAS für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine Daten zum patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind für alle Nebenwirkungen jeweils Auswertungen relevant, die Blutungsereignisse nicht mit einschließen, da diese einzeln ausgewertet werden (siehe unten). Für den Endpunkt SUE legt der pU für die relevante Teilpopulation sowohl Auswertungen exklusive Blutungsereignisse als auch Auswertungen inklusive Blutungen vor.

Für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE legt der pU allerdings nur Auswertungen inklusive Blutungsereignisse vor. Er begründet dieses Vorgehen nicht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt SUE Auswertungen exklusive Blutungsereignisse herangezogen. Ergebnisse zu den Endpunkten UE und SUE inklusive Blutungen werden in Anhang B dargestellt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE werden für die Nutzenbewertung ersatzweise Auswertungen inklusive Blutungen herangezogen. Dies ist möglich, weil der Einfluss von Blutungsereignissen auf das Ergebnis der relevanten Teilpopulation auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation abschätzbar ist. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE inklusive und exklusive Blutungen in der Gesamtpopulation.

Tabelle 21: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PEGASUS					
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen)	6958	1117 (16,1)	6996	596 (8,5)	1,88 [1,72; 2,07]; < 0,001 ^a 0,53 [0,48; 0,58] ^b
Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen)	6958	811 (11,7)	6996	515 (7,4)	1,58 [1,43; 1,76]; < 0,001 ^a 0,63 [0,57; 0,70] ^b
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) b: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Bestimmung des Ausmaßes ASS: Acetylsalicylsäure; exkl.: exklusive; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

In beiden Auswertungen (inklusive bzw. exklusive Blutungen) zeigte sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor. Die Effekte unterscheiden sich in der Gesamtpopulation nicht wesentlich. Das Ausmaß des größeren Schadens ist in beiden Fällen gleich. Vor dem Hintergrund, dass zusätzlich die relevante Teilpopulation einen großen Teil der Gesamtpopulation ausmacht (ca. 76 %), kann näherungsweise für die relevante Teilpopulation angenommen werden, dass das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht maßgeblich durch Blutungsereignisse beeinflusst sein wird.

Vom pU eingeschlossene Endpunkte zu Blutungen:

- schwere Blutungen: auf Basis einer anderen Operationalisierung eingeschlossen
- schwere oder nicht schwere Blutungen: nicht eingeschlossen

Zusätzlich zum pU in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte zu Blutungen:

- alle klinisch relevanten Blutungen (schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen): eingeschlossen
- klinisch relevante nicht schwere Blutungen: eingeschlossen

Für die Nutzenbewertung ist ein kombinierter Endpunkt zu Blutungen relevant, der insgesamt alle klinisch relevanten Blutungen umfasst. Dieser soll schwere Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen abbilden. Zusätzlich sind separate Auswertungen zu schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen relevant.

Der pU liefert Daten zu schweren und nicht schweren Blutungen, die über verschiedene Definitionen operationalisiert sind. Er legt jedoch keine Auswertung vor, die alle klinisch relevanten Ereignisse enthält.

In der Studie PEGASUS wurden Blutungsereignisse nach 4 verschiedenen Definitionen mit jeweils mehreren unterschiedlichen Kategorien je nach Schweregrad erhoben (TIMI, PLATO, Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries [GUSTO], International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]). Die Definitionen und die jeweils zugehörigen Kategorien waren in den Studienunterlagen prädefiniert. In Tabelle 29 in Anhang D ist eine Übersicht zu den unterschiedlichen Definitionen von Blutungen nach Schweregrad in der Studie PEGASUS dargestellt.

Der pU legt im Dossier Daten zu einzelnen Kategorien der Definitionen nach TIMI und PLATO vor, während er Ergebnisse zu Blutungen nach GUSTO- oder ISTH-Definition nicht berücksichtigt. Die Auswertung von Blutungen gemäß PLATO-Definition betrachtet der pU als Sensitivitätsanalyse für die Auswertung gemäß TIMI. Obwohl die Schweregrad-Kategorien beider Definitionen jeweils zum Teil gleich benannt sind, unterscheiden sie sich aber inhaltlich (zu den inhaltlichen Unterschieden siehe Tabelle 29 in Anhang D). Die nachfolgende Tabelle 22 zeigt für alle Kategorien der Definitionen nach TIMI und PLATO, ob der pU im Dossier Daten vorlegt.

Tabelle 22: Schweregrade von Blutungen in Kategorien nach TIMI- und PLATO-Definition mit Angaben zu vom pU vorgelegten Daten

TIMI-Definition			PLATO-Definition	
Kategorie	vom pU vorgelegt		Kategorie	vom pU vorgelegt
schwere Blutung	●	● ^a	schwere Blutung	●
nicht schwere Blutung	- ^a		nicht schwere Blutung	-
Blutung, die eine medizinische Behandlung erfordert	-		kleine Blutung	-
kleine Blutung	-			
a: Der pU legt keine Auswertung einzeln nach „nicht schweren Blutungen“ vor. Diese wertet er nur zusammen mit den schweren Blutungen aus.				
●: pU legt Daten vor				
-: pU legt keine Daten vor				
PLATO: Platelet Inhibition and Patient Outcomes; pU: pharmazeutischer Unternehmer, TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction				

Die nicht schweren Blutungen gemäß TIMI-Definition (vom pU als „leichte Blutung“ bezeichnet) sind gemäß PLATO-Definition in der Kategorie schwere Blutung enthalten. Die TIMI-Kategorie Blutung, die eine medizinische Behandlung erfordert umfasst unter anderem Ereignisse, die eine Hospitalisierung erfordern, und ist demnach als für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant anzusehen. Zu dieser Kategorie liefert der pU jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation. Die vom pU herangezogene Operationalisierung von schweren und nicht schweren Blutungen nach der TIMI-Definition enthält demnach nicht alle relevanten Ereignisse. Die Sensitivitätsanalyse nach der PLATO-Definition umfasst demgegenüber ein breiteres Spektrum an klinisch relevanten Blutungen. So sollten jegliche Blutungen, die zur Hospitalisierung führen, nach der PLATO-Definition im Rahmen der schweren Blutungen erfasst sein. Allerdings bilden auch die vom pU herangezogenen Kategorien gemäß PLATO nicht alle relevanten Blutungen ab. So umfassen z. B. die vom pU nicht gelieferten Auswertungen zu nicht schweren Blutungen nach der PLATO-Definition auch Blutungen, die eine medizinische Intervention nötig machen. Dennoch wird die Operationalisierung schwerer Blutungen nach PLATO als hinreichende Abbildung des Endpunkts schwere Blutungen angesehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorlegten Daten gemäß PLATO-Definition herangezogen. Zur Information werden tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen, darunter intrakranielle Blutungen, und andere schwere Blutungen getrennt voneinander dargestellt.

Die vorgelegten Ergebnisse zu schweren und nicht schweren Blutungen nach TIMI-Definition werden nachfolgend ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, siehe Tabelle 23.

Tabelle 23: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Blutungen nach TIMI-Definition) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PEGASUS					
Nebenwirkungen					
alle klinisch relevanten Blutungen	5322	k. A.	5331	k. A.	–
schwere und nicht schwere Blutungen ^a	5322	94 (1,8)	5331	43 (0,8)	2,19 [1,53; 3,13]; < 0,001 ^b
klinisch relevante nicht schwere Blutungen	5322	k. A.	5331	k. A.	–
a: Klinisch relevante nicht schwere Blutungen sind vermutlich nur teilweise enthalten. b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) ASS: Acetylsalicylsäure; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; vs.: versus					

Die Ergebnisse zu schweren und nicht schweren Blutungen nach der TIMI-Definition zeigen eine statistisch signifikante Erhöhung von Blutungen unter Ticagrelor + ASS im Vergleich mit Placebo + ASS. Die Anzahl an Ereignissen ist für schwere und nicht schwere Blutungen nach der TIMI-Definition (94 Ereignisse im Ticagrelor-Arm vs. 43 Ereignisse im Placebo-Arm) jedoch insgesamt deutlich geringer als nach PLATO-Definition für schwere Blutungen (145 Ereignisse im Ticagrelor-Arm vs. 59 Ereignisse im Placebo-Arm). Dies liegt an der umfassenderen Erhebung von klinisch relevanten Blutungen für schwere Blutungen mittels PLATO-Definition gegenüber schweren und nicht schweren Blutungen nach TIMI-Definition.

Jede Blutung wurde in der Studie PEGASUS durch ein unabhängiges, verblindetes, klinisches Endpunktkomitee bestätigt.

- Dyspnoen: eingeschlossen

Für den Endpunkt Dyspnoen legt der pU eine in der Studie PEGASUS a priori definierte Operationalisierung vor, die folgende nach MedDRA kodierte bevorzugte Begriffe (PT) umfasst: Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Dyspnoe paroxysmal nächtlich, nächtliche Dyspnoe, Ruhedyspnoe. Diese Operationalisierung umfasst die PT Orthopnoe, Platypnoe, Trepopnoe, laryngeale Dyspnoe und transfusionsassoziierte Dyspnoe nicht, allerdings traten solche Ereignisse in der Studie nur vereinzelt auf. Somit umfasst die vom pU vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts Dyspnoen alle relevanten Ereignisse und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Gicht, Bradyarrhythmien und renale UE: nicht eingeschlossen

Der pU betrachtet UE „von besonderem Interesse“, die er aus den Warnhinweisen der Fachinformation von Ticagrelor identifiziert hat [5] und bezieht sich auch auf das Vorgehen des G-BA und IQWiG in der Nutzenbewertung zu Ticagrelor im Anwendungsgebiet zum akuten Koronarsystem [15,16].

Die Auswahl spezifischer UE für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden keine spezifischen UE, zusätzlich zu den oben genannten, ausgewählt.

Allerdings ist zu beachten, dass für die Auswahl spezifischer UE ausschließlich Ergebnisse zu den Ereignissen zur Verfügung standen, die zum Abbruch geführt haben. Der pU lieferte Auswertungen zu UE zudem ausschließlich getrennt nach Systemorganklasse (SOC) und PT (siehe Anhang B). Eine nachträgliche Zuordnung von PT zur zugehörigen SOC war deshalb nicht möglich. Zudem legt der pU auch diese Auswertungen ausschließlich inklusive Blutungen vor. Für die Endpunkte UE und SUE legt der pU keine Daten zur Häufigkeit einzelner Ereignisse nach SOC und PT vor, sodass diese für die Auswahl spezifischer UE und SUE fehlten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Vielzahl a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / 65 bis 75 Jahre / > 75 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Diabetes mellitus (ja / nein)
- > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (ja / nein)
- Mehrgefäß-KHK (ja / nein)
- Raucher bei Studieneinschluss (ja / nein)
- BMI bei Baseline (< 30 kg/m² / ≥ 30 kg/m²)

Alter und Geschlecht

Der pU untersucht im Dossier eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter und Geschlecht. Für das Alter wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der prädefinierte Trennwert (< 65 Jahre / 65 bis 75 Jahre / > 75 Jahre) herangezogen. Zudem entspricht dies

dem Trennwert für ein erhöhtes Risiko ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln (≥ 65 Jahre).

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für ein weiteres atherothrombotisches Ereignis werden in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Faktoren Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, 2. vorangegangener Myokardinfarkt, Mehrgefäß-KHK und chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung abgebildet.

Zu Alter, Diabetes mellitus unabhängig von der Medikationsbedürftigkeit, > 1 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und Mehrgefäß-KHK legt der pU Subgruppenauswertungen vor, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, um die oben angegebenen Risikofaktoren, abgesehen von der chronischen nicht terminalen Nierenfunktionsstörung, zu berücksichtigen. Um diesen Faktor zu berücksichtigen, legt der pU Subgruppenanalysen zur Kreatinin-Clearance zu Studieneinschluss zum Trennwert < 60 ml/min und ≥ 60 ml/min vor. Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, inwiefern diese Analysen den Risikofaktor chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung abbilden, sodass die Auswertungen nach Subgruppen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen werden (zum Kommentar siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Weitere Merkmale: BMI, Rauchstatus

Darüber hinaus werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikatoren BMI und Raucher bei Studieneinschluss (ja / nein) eingeschlossen. Für das Merkmal BMI legt der pU Analysen für den präspezifizierten Trennwert < 30 kg/m² und ≥ 30 kg/m² vor. Der pU begründet diesen Trennwert damit, dass er der Klassifizierung der World Health Organization für adipöse Erwachsene entspreche und verweist auf [17]. Die Angaben sind in der zitierten Literatur nachvollziehbar.

Länder- und Zentrumseffekte

Gemäß Dossievorlage sollen auch Länder- und Zentrumseffekte berücksichtigt werden. Der pU legt weder Auswertungen nach Zentren noch nach Ländern, sondern Auswertungen nach Region vor. Angesichts der Vielzahl der Zentren und beteiligten Länder (Zentren: $n = 1161$; Länder: $n = 31$) werden zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung die a priori definierten Subgruppenauswertungen zur geografischen Region mit den Kategorien Asien / Australien, Europa / Südafrika, Nordamerika und Südamerika herangezogen. Die Zusammenfassung von Europa und Südafrika wird als nicht problematisch angesehen, da der Anteil an Südafrikanern in der Gesamtpopulation – in der Kategorie Europa / Südafrika – nur ca. 4 % beträgt. Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Daten zum Anteil an Südafrikanern vor.

Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen für relevante Endpunkte

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), instabile Angina Pectoris, Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), TIA, schwere Blutungen und Dyspnoen legt der pU Subgruppenanalysen zu allen relevanten Effektmodifikatoren vor.

Für die Endpunkte EQ-5D VAS und SUE (exklusive Blutungen) legt der pU keine Subgruppenanalysen vor.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS bleibt das Fehlen der Subgruppenanalysen für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU keine verwertbaren Daten für diesen Endpunkt vorlegt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abbruch wegen UE (inklusive Blutungen), der als Näherung für den Endpunkt Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen) herangezogen wird, werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da nicht abschätzbar ist, inwiefern sich die Blutungsereignisse auf die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auswirken.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ticagrelor herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ticagrelor herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ticagrelor herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studie PEGASUS der Evidenzstufe 1b zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene stuft der pU für alle Endpunkte, abgesehen vom Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als niedrig ein. Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird dieser Einschätzung gefolgt.

Aus der Sicht des pU lässt sich aus den Subgruppenanalysen nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten sind. Dem wird nur teilweise gefolgt. Hinsichtlich der Betrachtung einzelner Endpunkte sind die vorgelegten Subgruppenanalysen geeignet, unterschiedliche Effekte für einzelne Subgruppen abzuleiten (siehe Abschnitt 2.4.4). Diese führen in der Gesamtschau der positiven und negativen Effekten jedoch nicht zu unterschiedlichen Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für verschiedene Patientengruppen (siehe hierzu Abschnitt 2.5.2).

Insgesamt stuft der pU die qualitative Ergebnissicherheit der Studie PEGASUS als hoch ein und gibt an, dass aufgrund der besonderen Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte und der Größe der Studie für statistisch signifikante Ergebnisse Belege für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie abgeleitet werden können. Dabei verweist der pU auch auf die Dossierbewertung A11-02 (Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom) und den dazu gehörenden G-BA Beschluss [15,16], da dort für die Studie PLATO Belege auf Basis einer Studie abgeleitet wurden.

Der Begründung des pU, dass auf Basis der Studie PEGASUS prinzipiell ein Beleg ableitbar ist, wird nur bedingt gefolgt. Aus lediglich einer Studie kann im Ausnahmefall für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische Population abgeleitet werden, wenn zusätzliche Kriterien erfüllt sind [4]. So müssen mindestens 10 Zentren an der Studie beteiligt sein, was mit > 1000 beteiligten Zentren in der Studie PEGASUS der Fall ist. Weiterhin muss der beobachtete Effektschätzer einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert aufweisen ($p < 0,001$). Für solche Endpunkte muss geprüft werden, ob die Ergebnisse innerhalb der Studie konsistent also ausreichend homogen sind. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und Länder, in denen die Studie PEGASUS durchgeführt wurde, wurde hierfür das Merkmal geografische Region (Asien und Australien / Europa und Südafrika / Nordamerika / Südamerika) herangezogen.

Sind die oben genannten Kriterien erfüllt, wird für den entsprechenden Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet. Das beschriebene Vorgehen zur Ableitung eines Belegs auf Basis der Studie PEGASUS ist zudem ausschließlich auf Ebene der gesamten relevanten Teilpopulation dieser Studie möglich, da die Auswertungen nach geografischer Region nicht für die Subgruppen vorliegen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird dieses Vorgehen nicht angewendet, da für diesen Endpunkt aus Mangel der eigentlich interessierenden Auswertung, nämlich exklusive Blutungen, ersatzweise als Näherung die Auswertung inklusive Blutungen betrachtet wurde. Die konkreten Ergebnisse der entsprechenden Endpunkte finden sich in Abschnitt 2.4.3.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohem Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie ab. Zusammenfassend stützt er diese Aussage auf Ergebnisse zu von ihm eingeschlossenen Endpunkten in den Kategorien Mortalität und Morbidität. Laut Ansicht des pU überwiegen positive Effekte von Ticagrelor, wie eine nachhaltige und deutliche Reduktion der allgemeinen und krankheitsspezifischen Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Mortalität aufgrund von KHK) und die Vermeidung von Myokardinfarkten. Die negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben nach Ansicht des pU in der Zusammenschau ein höheres Risiko geringen Ausmaßes unter Ticagrelor durch vermehrte Ereignisse für die Endpunkte Abbruch wegen UE, schwere Blutungen und Dyspnoen. Insgesamt überwiegt aus Sicht des pU die klinische Relevanz der positiven Effekte von Ticagrelor + ASS die potenziellen Risiken durch UE. Zudem bezeichnet der pU die vermehrt unter Ticagrelor auftretenden UE als gut beherrsch- und behandelbar und in der Fachinformation durch entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen konkret adressiert.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Zunächst sind nicht alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Darüber hinaus wird die Ableitung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zunächst auf Endpunktebene getroffen (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.8.1). Zudem werden – abweichend vom pU – Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene herangezogen.

Insgesamt beansprucht der pU im neuen Anwendungsgebiet für Ticagrelor + ASS einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung liefert einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS Monotherapie (siehe Abschnitt 2.5.2).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU werden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ticagrelor eingesetzt.

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

Im Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ticagrelor herangezogen.

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

Im Dossier wird nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Atherosklerose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation, wonach Ticagrelor in Kombination mit ASS indiziert ist für erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses [5].

Weiterhin ist Ticagrelor für erwachsene Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen. In der vorliegenden Bewertung wird jedoch nur die erste Gruppe betrachtet, welche durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für die Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt ein Bedarf an Therapien bestehe, die die hohe Rate an schwerwiegenden Folgeereignissen senken.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass keine ausreichend differenzierten öffentlich verfügbaren epidemiologischen Angaben für die Zielpopulation von Ticagrelor vorliegen. Daher zieht er eine beauftragte Routinedatenanalyse des Institutes für Prävention und Gesundheitsförderung heran [18]. Die Datenbasis bilden dabei die Daten von 3 380 344 zum Stichtag 31.12.2014 bei den deutschen Betriebskrankenkassen (BKK) versicherten Personen. Der pU ermittelt die Größe der GKV-Zielpopulation anhand folgender Rechenschritte:

- 1) Um die Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zu identifizieren, zieht er alle Personen heran, die letztmals im Jahr 2013 eine stationäre Diagnose ICD-10 I21.- (Akuter Myokardinfarkt) erhalten haben. Er begründet die Wahl des Betrachtungszeitraums mit seiner Interpretation der Fachinformation, dass gemäß der Formulierung des Anwendungsgebietes die Therapie mit Ticagrelor frühestens ein Jahr und spätestens 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt initiiert werden solle.
- 2) Anschließend ermittelt er unter den Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte diejenigen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. Hierfür berücksichtigt er alle Patienten mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren, die als Einschlusskriterien der PEGASUS Studie definiert waren [19]:

- Alter mindestens 63 Jahre bei Myokardinfarkt, was laut pU einem Alter von 65 Jahren innerhalb des für Ticagrelor zulassungsrelevanten Zeitraums entspricht
- mindestens ein weiterer Myokardinfarkt in der Vergangenheit
- medikationsbedürftiger Diabetes mellitus (ICD-10 E10.- bis E14.- und Verordnung von oralen Antidiabetika oder Insulin)
- angiografisch nachgewiesene Mehrgefäß-Erkrankung (ICD-10 I25.12/13)
- nicht terminale Niereninsuffizienz (ICD-10 N18.3/4)

Für die Identifikation der Risikofaktoren zieht der pU die Daten zu stationären Behandlungen (erste 3 Hauptentlassungsdiagnosen), ambulanten Behandlungen (Diagnosen mit dem Zusatz gesichert oder (symptomloser) Zustand nach Diagnose), Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld sowie die Arzneimittelverordnungen heran.

3) Analog geht er im nächsten Schritt vor, um die Patienten mit einer Kontraindikation für Ticagrelor laut Fachinformation zu identifizieren [5]. Diese zieht er von der Patientenpopulation ab. Er berücksichtigt dabei folgende Diagnosen und Arzneimittelverordnungen:

- intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (ICD-10 I60.-, I61.- und I62.-)
- schwere Leberfunktionsstörung (ICD-10 K72.7, R18 und D68.4)
- Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir und Nefazodon). Obwohl Clarithromycin ebenfalls laut Fachinformation eine Kontraindikation für Ticagrelor darstellt [5], berücksichtigt der pU dieses nicht, da es sich um ein kurzzeitig angewendetes Arzneimittel handelt.

4) Zudem reduziert der pU die Patientenpopulation um weitere Gruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor laut Fachinformation nicht empfohlen wird [5]:

- Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Vorgeschichte (ICD-10 I63.- und I64)
- Dialysepatienten (ICD-10 N18.5)
- Patienten mit Harnsäurenephropathie (ICD-10 M10.99 plus N29.8)
- Patienten, die mit Mutterkornalkaloiden behandelt werden (ATC-Codes ICD-10 N02CA, C04AE, C01CA51)

Der pU rechnet die so ermittelte Fallzahl adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die gesamte GKV-Population hoch. Es ergibt sich eine Anzahl von 97 235 GKV-Patienten.

5) Da die Daten der Versichertenstichprobe aus dem Jahr 2014 stammen, nimmt der pU anschließend eine Prognose für das Jahr 2016 vor. Hierfür berechnet er die Patientenzahlen für die Jahre 2009 bis 2014 entsprechend dem beschriebenen Vorgehen. Mit den resultierenden Werten führt er eine einfache lineare Regression durch und ermittelt so 107 143 Patienten für das Jahr 2016.

- 6) Im letzten Schritt schließt der pU Patienten mit einer Unverträglichkeit für ASS von der Population aus. Er setzt hierfür eine Spannweite von 0,6 % bis 2,6 % an. Der untere Wert ergibt sich aus der Untergrenze für die angenommene Häufigkeit von Analgetika-Unverträglichkeiten in der Gesamtbevölkerung [20]. Für den oberen Wert zieht der pU den Anteil der Patienten in der PLATO-Studie heran, die nach Randomisierung ausschließlich mit Ticagrelor behandelt wurden und für die somit von einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation für ASS auszugehen ist [21].

Insgesamt weist der pU eine GKV-Zielpopulation von 104 357 bis 106 500 Patienten aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass der pU die Größe der Zielpopulation auf Basis von Krankenkassendaten ermittelt. Er rechnet die Fallzahlen im Datensatz auf die gesamte GKV-Versichertengemeinschaft adjustiert nach Alter und Geschlecht hoch. Weitere Faktoren, die zu Unterschieden hinsichtlich der Morbiditätsstruktur führen können (beispielsweise die Sozialstruktur), wurden nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist die angegebene Anzahl der GKV-Patienten mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Der pU schränkt die Grundgesamtheit der Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte auf diejenigen ein, deren Myokardinfarkt mindestens 1 Jahr und höchstens 2 Jahre zurückliegt. Dies ist nicht nachvollziehbar und führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. Laut Fachinformation von Ticagrelor kann die Behandlung auch innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden [5]. Patienten, die zuvor länger als ein Jahr mit einem ADP-Rezeptorinhibitor behandelt wurden und diese Behandlung vor höchstens einem Jahr beendet haben, werden jedoch in den Berechnungen des pU vernachlässigt. Auch der G-BA sieht im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen längeren Zeitraum bei der Definition der Zielpopulation vor: „erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1–3 Jahre zurückliegend)...“.
- Durch die Berücksichtigung aller Patienten im Alter von mindestens 63 Jahren zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts ist eine Überschätzung möglich. Es werden dadurch auch Patienten erfasst, die zum Analysezeitpunkt 64 Jahre alt sind, obwohl gemäß der Einschlusskriterien der Studie PEGASUS erst ein Alter von mindestens 65 Jahren als Risikofaktor definiert war [19].
- Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aufgrund der Unvollständigkeit der berücksichtigten ICD-10-Codes. Beispielsweise werden unspezifische Codierungen nicht in die Analyse einbezogen wie beispielsweise die ICD-10-Codes N18.89 (Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet) oder K72.9 (Leberversagen, nicht näher bezeichnet). Es ist davon auszugehen, dass dadurch Patienten vernachlässigt werden, die

für die Ermittlung der Zielpopulation von Ticagrelor von Bedeutung wären. Dies betrifft sowohl die für die Behandlung mit Ticagrelor relevanten Risikofaktoren als auch die Kontraindikationen und Patientengruppen, für die Ticagrelor nicht empfohlen wird. Daher ist hier sowohl eine Unterschätzung als auch eine Überschätzung möglich.

Insgesamt sind die Angaben des pU mit Unsicherheit behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar, aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums bei der Ermittlung der Grundgesamtheit.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses in den kommenden Jahren zunehmen wird. Diese Annahme basiert auf einer einfachen linearen Regression der ermittelten Patientenzahlen für die Jahre 2009 bis 2014.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Ticagrelor und ASS [5,22]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen von Ticagrelor und ASS [5,22].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ticagrelor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2016 wieder. Für ASS zieht der pU die Festbeträge der Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung in den Wirkstärken 75 mg und 100 mg heran. Die Angaben entsprechen der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands mit Stand vom 01.01.2016 [23].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen von Ticagrelor und ASS [5,22] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 937,53 € bis 962,17 € für Ticagrelor in Kombination mit ASS sowie mit 24,64 € bis 49,42 € für ASS. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Ticagrelor im neu zugelassenen Anwendungsgebiet. Er gibt an, dass es sich um eine neue therapeutische Indikation handle und daher der Versorgungsanteil sowie dessen Entwicklung nur schwer abzuschätzen seien.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher und tendenziell als eine Unterschätzung anzusehen aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums bei der Ermittlung der Grundgesamtheit.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Ticagrelor und ASS sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Prävention atherothrombotischer Ereignisse. Ticagrelor, gleichzeitig eingenommen mit ASS ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation [5]).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 24 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 24: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ASS-Monotherapie ^{c, d}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: 1–3 Jahre zurückliegend c: Neben ASS wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt. d: niedrig dosierter Einsatz (75–175 mg/Tag) ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ticagrelor	erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^b und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	104 357 bis 106 500	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen und tendenzielle eine Unterschätzung.
a: Angaben des pU b: 1–3 Jahre zurückliegend GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Ticagrelor + ASS	erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ^d und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	937,53 bis 962,17	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
ASS-Monotherapie ^{b, c}		24,64 bis 49,42	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
b: Neben ASS wird unter Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt, insbesondere der Einsatz von Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt.
c: niedrig dosierter Einsatz (75–175 mg/Tag)
d: 1–3 Jahre zurückliegend
ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Eine generelle Anforderung an die qualitätsgesicherte Anwendung ist die korrekte Behandlung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, d.h. im zugelassenen AWG, 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 dargestellt sind.

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8 der FI)*
- Aktive pathologische Blutung*
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8 der FI)*
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der FI)*
- 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 Abschnitt 4.5 der FI).*

Weiterhin wird die Einnahme von Ticagrelor gemäß FI für folgende Patientengruppen nicht empfohlen:

- Dialysepatienten*
- Patienten mit Harnsäurenephropathie*
- Patienten, die Mutterkornalkaloide einnehmen*
- Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Vorgeschichte.*

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 ZN bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Die Bedingungen bzw. Einschränkungen für das Inverkehrbringen (Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt; regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte) sowie für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Aktivitäten und Maßnahmen gemäß RMP) sind, entsprechend den Angaben im EPAR, zu berücksichtigen.

Die im RMP veröffentlichten vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (Hinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation) sind umzusetzen.“

5 Literatur

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
5. AstraZeneca. Brilique 60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische KHK; Langfassung; Version 1 [online]. 02.2016 [Zugriff: 15.03.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 3(1): 1-150.
8. AstraZeneca Germany. Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event: study D1843R00245; final study report [unveröffentlicht]. 2016.
9. AstraZeneca Germany. Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event: study D1843R00245; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
10. AstraZeneca. TIGRIS: long-term risk, clinical management and healthcare resource utilization of stable coronary artery disease in post myocardial infarction patients; TIGRIS Germany; analysis of patients enrolled in Germany after one year of follow-up [unveröffentlicht]. 2016.
11. AstraZeneca. Long-term risk, clinical management and healthcare resource utilization of stable coronary artery disease in post myocardial infarction patients; study UK103a- TIGRIS; German baseline tables; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
12. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-2653.

13. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10): 1020-1029.
14. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ticagrelor [online]. 15.12.2011 [Zugriff: 15.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 15.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf.
17. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic; report of a WHO Consultation. Genf: WHO; 2000. (WHO Technical Report Series; Band 894). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42330/1/WHO_TRS_894.pdf.
18. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen. Prävalenzen und Inzidenzen von Patienten mit Myokardinfarkt (MI): Studie mit Routinedaten aus dem BKK-System [unveröffentlicht]. 2016.
19. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791-1800.
20. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O. Analgetikaintoleranz : Ein häufiges, interdisziplinäres Krankheitsbild. *Internist (Berl)* 2010; 51(9): 1196-1198, 1200-1201.
21. 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.
22. Bayer. Aspirin protect 100 mg/- 300 mg; Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 11.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. GKV Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen: Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V [online]. 01.01.2016 [Zugriff: 12.01.2016]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten/Linien_20160101_sort_FB-Gruppe.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie PEGASUS (sofern verfügbar)

Endpunkt: Gesamtmortalität

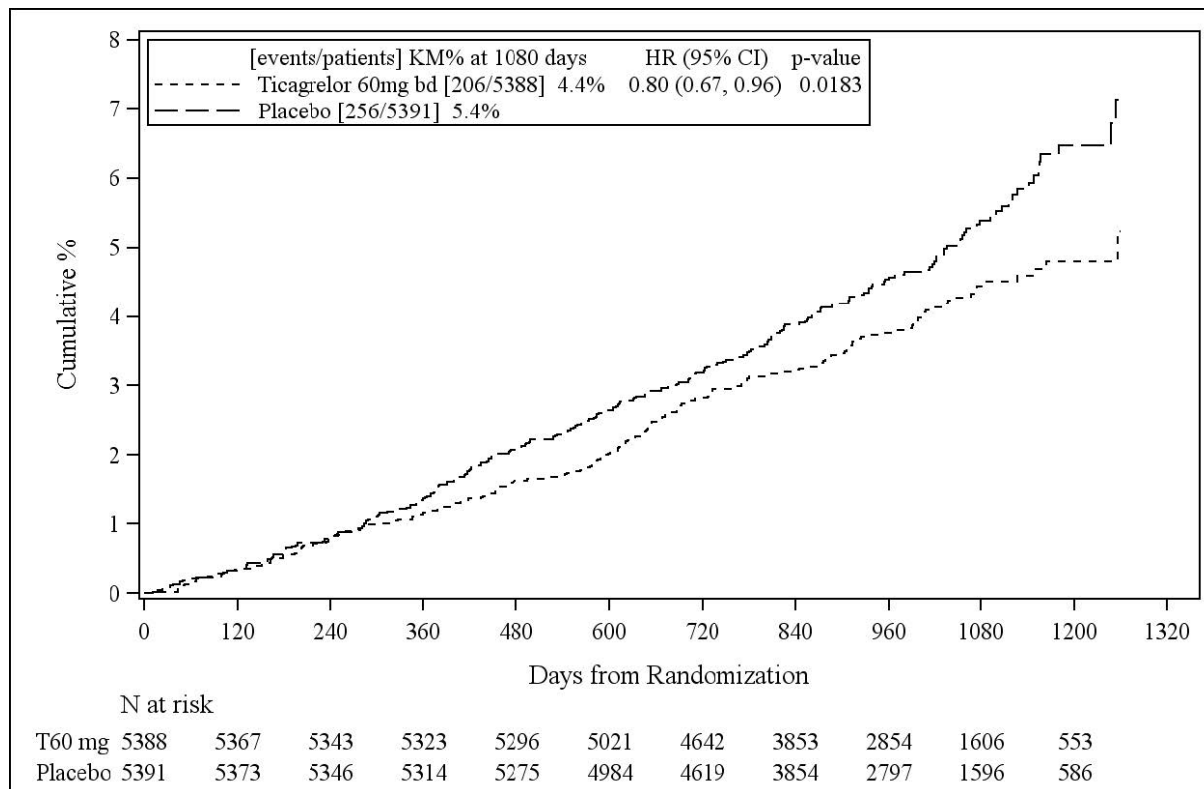


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

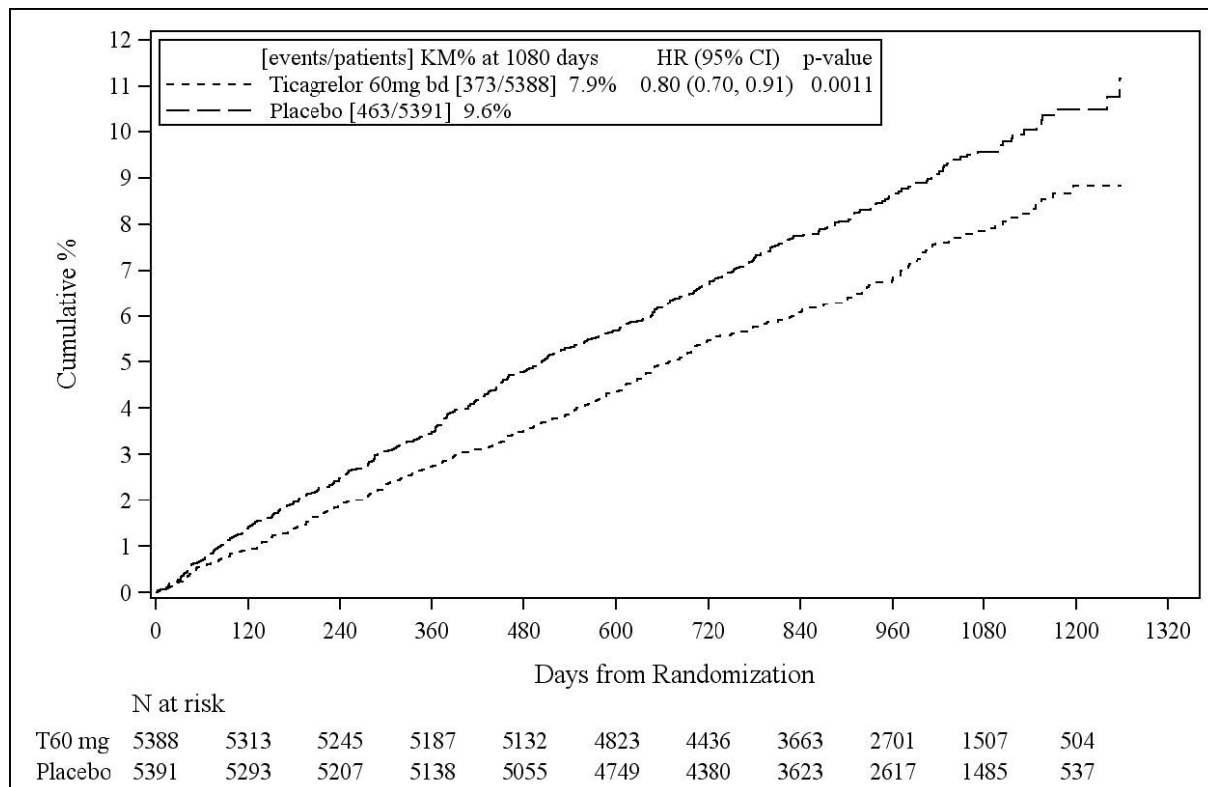


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

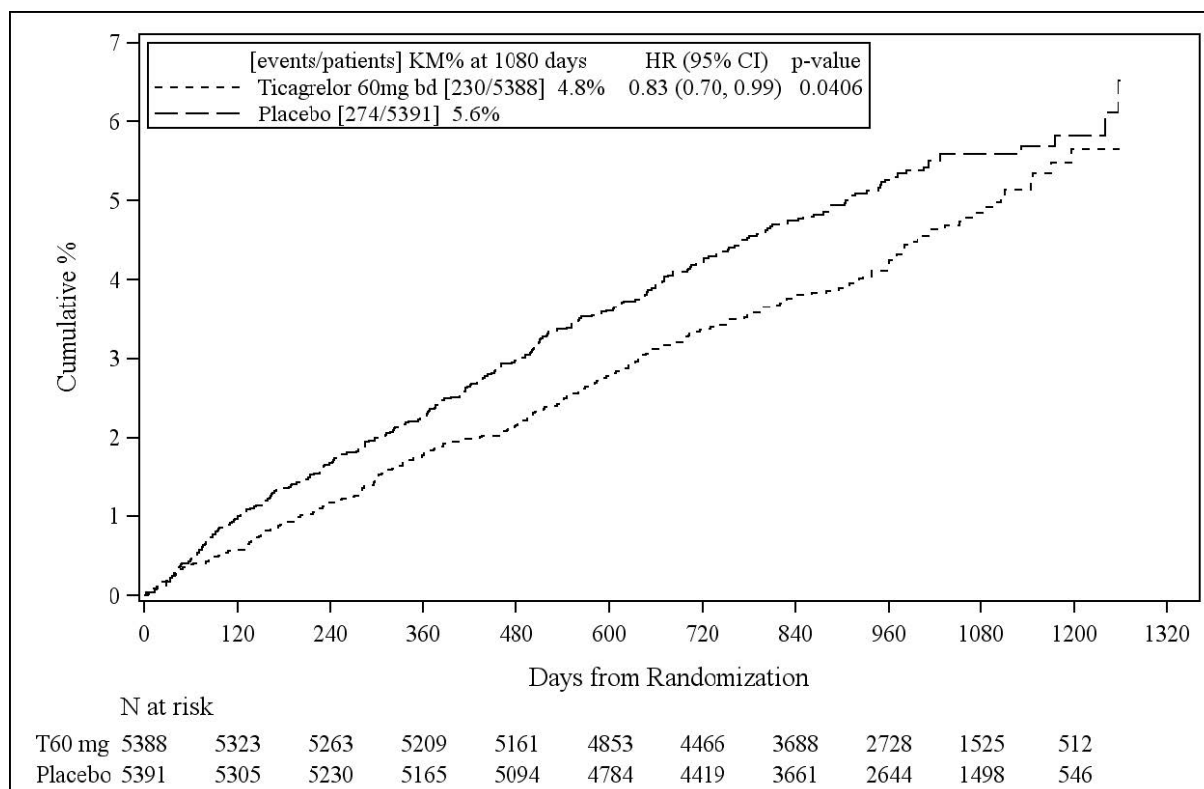
Endpunkt: Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

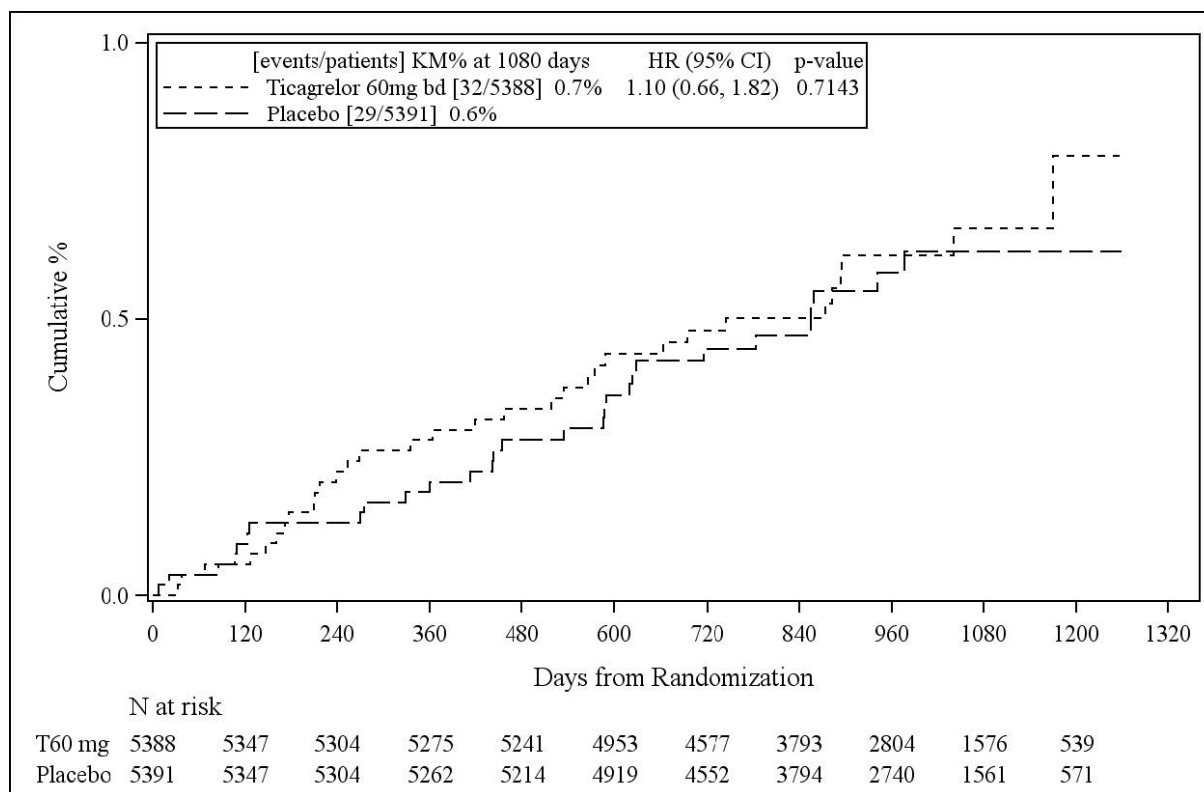
Endpunkt: instabile Angina Pectoris

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt instabile Angina Pectoris – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

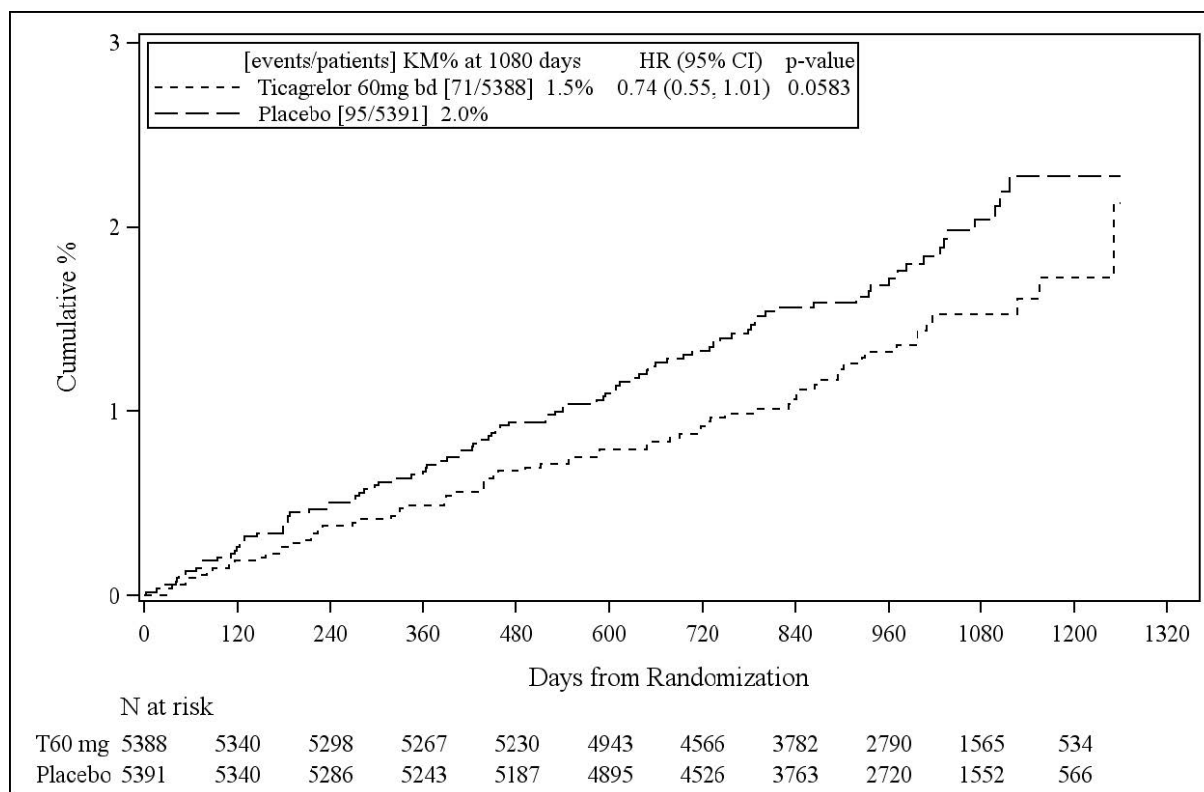
Endpunkt: Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

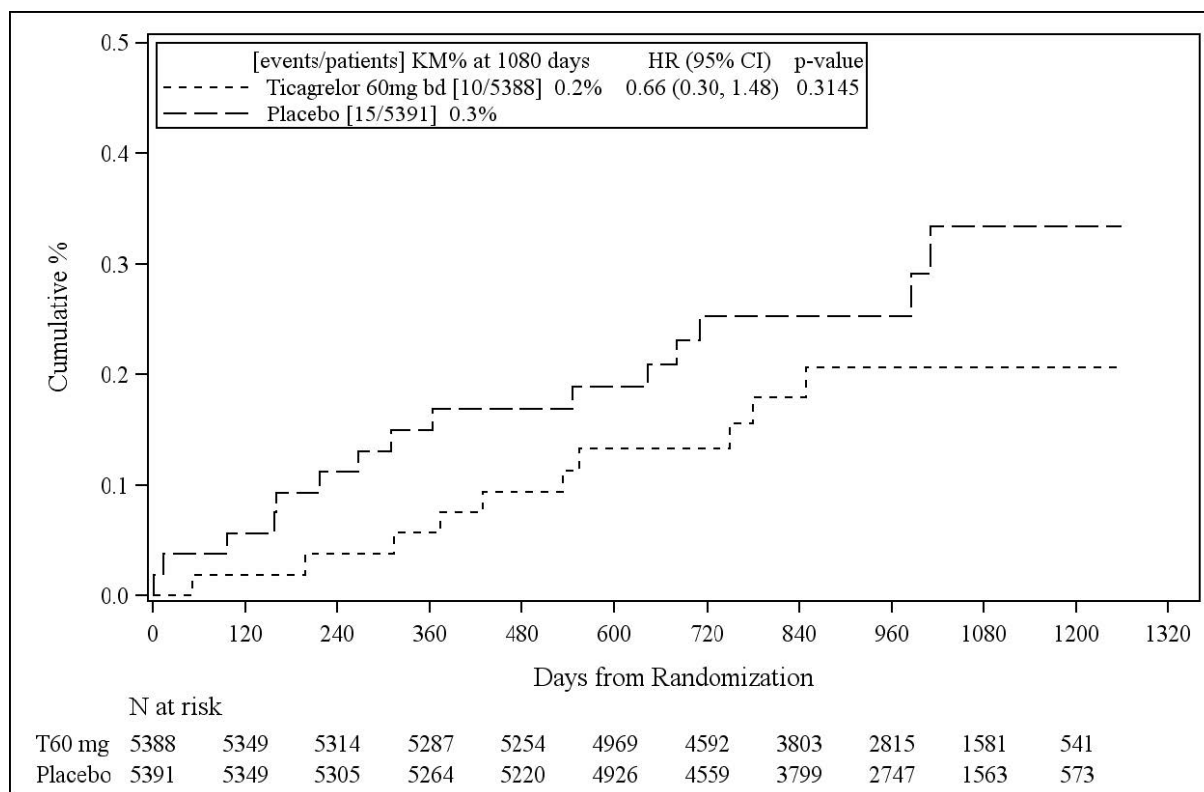
Endpunkt: TIA

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TIA – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 27: Häufige Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ticagrelor + ASS N = 5322	Placebo + ASS N = 5331
PEGASUS		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	829 (15,6)	429 (8,1)
Abbruch wegen UE nach SOC		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	275 (5,2)	47 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154 (2,9)	73 (1,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91 (1,7)	5 (0,1)
Herzerkrankungen	85 (1,6)	89 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	62 (1,2)	45 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	48 (0,9)	24 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (0,9)	12 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (0,6)	22 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (0,5)	45 (0,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (0,4)	18 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (0,4)	16 (0,3)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (0,4)	14 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (0,3)	9 (0,2)
Gefäßerkrankungen	14 (0,3)	15 (0,3)
Untersuchungen	11 (0,2)	9 (0,2)
Abbruch wegen UE nach PT		
Dyspnoen	211 (4,0)	34 (0,6)
Vorhofflimmern	58 (1,1)	60 (1,1)
erhöhte Neigung zu blauen Flecken	48 (0,9)	4 (0,1)
Epistaxis	34 (0,6)	5 (0,1)
Spontanhämatom	27 (0,5)	0 (0)
Schwindelgefühl	23 (0,4)	12 (0,2)
Diarrhö	20 (0,4)	6 (0,1)
Schmerzen Oberbauch	18 (0,3)	11 (0,2)
Übelkeit	16 (0,3)	7 (0,1)
Kontusion	14 (0,3)	2 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ticagrelor + ASS N = 5322	Placebo + ASS N = 5331
PEGASUS		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	829 (15,6)	429 (8,1)
Abbruch wegen UE nach PT		
Kopfschmerz	14 (0,3)	5 (0,1)
Ekchymose	12 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinalblutung	12 (0,2)	5 (0,1)
Dyspepsie	11 (0,2)	5 (0,1)
Ermüdung	11 (0,2)	3 (0,1)
Hämaturie	11 (0,2)	6 (0,1)
a: MedDRA Version 17.0 ASS: Acetylsalicylsäure; einschl.: einschließlich; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (UE und SUE, inkl. Blutungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PEGASUS					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	5322	4022 (75,6)	5331	3696 (69,3)	–
SUE ^a	5322	1178 (22,1)	5331	1178 (22,1)	1,00 [0,93; 1,08]; 0,974 ^b
a: Ereignisse, welche zum Tode führten, sind enthalten b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) ASS: Acetylsalicylsäure; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Anhang C – Subgruppenanalysen nach geografischer Region zur Prüfung der Ergebniskonsistenz

Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS
Dyspnoen nach Merkmal geografische Region
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

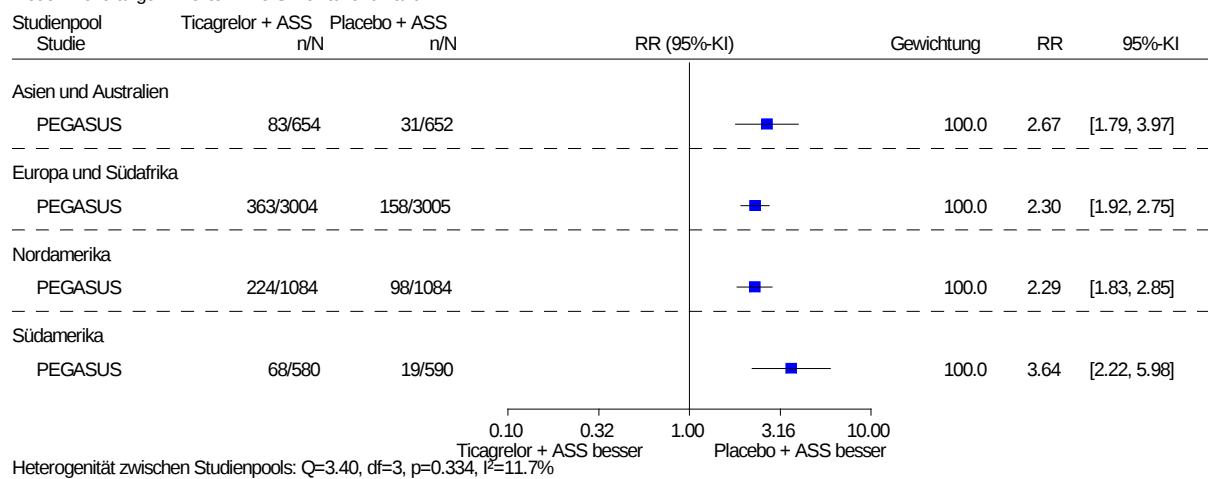


Abbildung 7: Dyspnoen – Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Anhang D – Definitionen von Blutungsereignissen

Tabelle 29: Definitionen der Blutungsereignisse nach TIMI, PLATO, GUSTO und ISTH in der Studie PEGASUS

TIMI schwere Blutung (Major bleeding) wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: - jede intrakranielle Blutung, oder - klinisch offensichtliche Zeichen für eine Blutung, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 5 g/dl^a (oder des Hämatokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) assoziiert war, oder - tödliche Blutung (Blutungsereignis, das innerhalb von 7 Tagen unmittelbar zum Tod führte) TIMI nicht schwere Blutung (Minor bleeding) klinisch offensichtliche Zeichen für eine Blutung (auch aus Bildgebung), die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um 3 g/dl bis < 5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um 9 % bis < 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) assoziiert war TIMI Blutung, die eine medizinische Behandlung erfordert (bleeding requiring medical attention) jedes offensichtliche Zeichen für eine Blutung, das eines der folgenden Kriterien erfüllt und das weder die Kriterien für TIMI schwere Blutungen noch die Kriterien für nicht schwere Blutungen erfüllt: - erfordert medizinische Behandlung: definiert als medizinische oder chirurgische Behandlung unter ärztlicher Aufsicht, um eine Blutung zu stoppen oder zu behandeln, einschließlich temporäre Unterbrechung oder dauerhafter Abbruch oder Veränderung der Dosis einer Medikation oder der Studienmedikation - führt zu Hospitalisierung: definiert als zu Hospitalisierung oder zur Verlängerung der Hospitalisierung führend - veranlasst Beurteilung: definiert als ungeplanter Kontakt mit Fachpersonal im Gesundheitswesen und mit einem diagnostischen Test (Labortest oder Bildgebung) TIMI kleine Blutung (Minimal bleeding) jede offensichtliche Blutung, die weder die Kriterien für TIMI schwere Blutungen und nicht schwere Blutungen, noch die Kriterien für Blutungen, die eine medizinische Behandlung erfordern, erfüllt	PLATO schwere Blutung (Major bleeding) <i>tödliche / lebensbedrohliche Blutung</i> – Blutungsereignisse, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: - tödliche Blutung - intrakranielle Blutung - intraperikardiale Blutung mit kardialer Tamponade - hypovolämischer Schock oder schwere Hypotonie aufgrund von Blutungen, die mit Vasopressoren / inotropen Substanzen oder einer Operation behandelt werden mussten - Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um ≥ 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) - Transfusion von 4 oder mehr Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten) aufgrund von Blutungen <i>andere schwere Blutung</i> – Blutungsereignisse, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: - Blutung, die zu erheblicher Behinderung führt (z. B. intraokular mit andauerndem Verlust der Sehkraft) - klinisch offensichtliche oder sichtbare Blutung, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um 3–5 g/dl (oder des Hämatokrit-Wertes um 9 % bis < 15 %, sofern der Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war) - Blutungen, die eine Transfusion von 2–3 Einheiten (Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate) erforderlich machten PLATO nicht schwere Blutung (Minor bleeding) Blutung, die die Kriterien für PLATO schwere Blutung nicht erfüllt und eine medizinische Intervention erfordert, um gestoppt oder behandelt zu werden (z. B. Nasenbluten, das zur Behandlung den Besuch einer medizinischen Einrichtung zum Anlegen einer Nasentamponade erfordert) PLATO kleine Blutung (Minimal bleeding) Blutung, die die Kriterien für PLATO schwere und nicht schwere Blutung nicht erfüllt und alle anderen Blutungsereignisse einschließt, die weder eine Intervention noch eine Behandlung erfordern (z. B. Bluterguss, Zahnfleischbluten, nässende Injektionsstellen, usw.)	GUSTO schwere Blutung (Severe bleeding) Blutung^b, die tödlich war, intrakraniell war oder eine hämodynamische Gefährdung verursacht hat, die eine Intervention erfordert (z. B. systolischer Blutdruck < 90 mm Hg der Blut- oder Flüssigkeits-Transfusionen erfordert, Behandlung mit Vasopressoren / inotropen Substanzen^c oder chirurgische Intervention) GUSTO mittelschwere Blutung (Moderate bleeding) Blutung^b, die ohne eine hämodynamische Gefährdung (siehe GUSTO schwere Blutung) die Transfusion von Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten^d erfordert GUSTO leichte Blutung (Mild bleeding) Blutung^b ohne Bluttransfusion oder hämodynamische Gefährdung	ISTH schwere Blutung (Major bleeding) klinisch offensichtliche Blutung (auch aus Bildgebung), die eines der folgenden Kriterien erfüllt: - tödliche Blutung - symptomatische Blutung in einer kritischen Region oder Organ, wie intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intra-artikular, perikardial oder intramuskuläre Blutung mit Kompartiment-Syndrom - Abfall des Hämoglobin-Wertes um 2 g/dl oder mehr, oder Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat ISTH nicht schwere Blutung (Minor bleeding) alle Blutungen, die nicht unter die Definition ISTH schwere Blutung fallen zusätzliche Unterteilung in - nicht klinisch relevante nicht schwere Blutungen - klinisch relevante nicht schwere Blutungen: klinisch offensichtliche Blutung, die eines der folgenden Kriterien erfüllt - Krankenhausaufnahme aufgrund der Blutung - durch Blutung bedingte medizinische oder chirurgische Behandlung unter ärztlicher Aufsicht - Veränderung der antithrombotischen Behandlung (einschließlich Unterbrechung oder Beendigung der antithrombotischen Behandlung)
--	---	--	--

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Definitionen der Blutungsereignisse nach TIMI, PLATO, GUSTO und ISTH in der Studie PEGASUS (Fortsetzung)

- a: Um Transfusionen zu berücksichtigen wurden Hämoglobin-Messungen für Erythrozytenkonzentrate oder Vollblut adjustiert, die zwischen Baseline und Messungen nach Transfusion gegeben wurden. Es wurde angenommen, dass eine Transfusion von 1 Einheit Blut einen Anstieg des Hämoglobin-Wertes um 1 gm/dL verursacht. Folglich wurde, um die wahre Änderung im Hämoglobin zu berechnen, die folgende Berechnung genutzt, falls eine Transfusion zwischen 2 Messungen erfolgt ist:
- $\Delta \text{Hgb} = [\text{Hgb Baseline} - \text{Hgb nach Transfusion}] + [\text{Anzahl der transfundierten Einheiten}]$;
 $\Delta \text{Hct} = [\text{Hct Baseline} - \text{Hct nach Transfusion}] + [\text{Anzahl der transfundierten Einheiten} \times 3]$
- b: Die Blutung muss in allen Fällen klinisch offensichtlich sein.
- c: Behandlung der hämodynamischen Gefährdung mit Vasopressoren / inotropen Substanzen erforderlich, selbst wenn der Blutdruck mit Behandlung > 90 mm Hg
- d: Retransfusionen gewaschener Blutzellen während Koronararterien-Bypass nicht eingeschlossen
- GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries; Hgb: Hämoglobin; Hct: Hämatokrit; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; PLATO: Platelet Inhibition and Patient Outcomes; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kollmar, Matthias; Defibrillator (ICD) Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	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 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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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, für die Sie tätig sind, 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 pharmazeutischen 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 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, für die Sie tätig sind, 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?