

**Kosten-Nutzen-Bewertung von  
Clopidogrel bei der peripheren  
arteriellen Verschlusskrankheit  
und beim akuten  
Koronarsyndrom**

**Berichtsplan**

Auftrag G09-02  
Version 1.0  
Stand: 21.02.2011

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

17.12.2009

**Interne Auftragsnummer:**

G09-02

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**Schlagwörter:** Clopidogrel, Thrombozytenaggregationshemmer, Aspirin, akutes Koronarsyndrom, periphere Gefäßkrankheiten, systematische Übersicht, Kosten-Nutzen-Bewertung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Umsetzung des Auftrages</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Derzeitige Regelung der Verordnungsfähigkeit in der     vertragsärztlichen Versorgung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.4 Definition des Krankheitsbildes</b> .....	<b>2</b>
<b>1.5 Epidemiologie und Krankheitsverlauf</b> .....	<b>5</b>
<b>1.6 Versorgungspfade und Versorgungsqualität</b> .....	<b>6</b>
<b>1.7 Krankheitskosten</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>11</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Vorgehensweise und Rahmenbedingungen bei der Kosten-Nutzen-     Bewertung</b> .....	<b>13</b>
4.1.1 Population .....	13
4.1.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen.....	14
4.1.3 Endpunkte .....	14
4.1.4 Perspektive.....	17
4.1.5 Zeithorizont.....	17
4.1.6 Ausgaben-Einfluss-Analyse .....	18
<b>4.2 Ergänzung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>19</b>
4.2.1 Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche .....	19
4.2.2 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die erweiterte Nutzenbewertung .....	20
4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	22
4.2.4 Informationsbeschaffung .....	22
4.2.4.2 Suche nach weiteren Studien .....	23
4.2.4.3 Anfrage an Hersteller .....	23

4.2.5	Selektion relevanter Studien .....	23
4.2.6	Informationsbewertung von Primärstudien .....	23
4.2.7	Informationsbewertung von systematischen Übersichten .....	23
4.2.8	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der erweiterten Nutzenbewertung .....	23
4.2.9	Darstellung der Ergebnisse der ergänzenden Nutzenbewertung .....	24
<b>4.3</b>	<b>Bestimmung der Kosten.....</b>	<b>24</b>
4.3.1	Ressourcenidentifikation .....	24
4.3.2	Mengenerfassung der Ressourcen .....	26
4.3.3	Bewertung der Ressourceneinheiten.....	27
4.3.4	Systematische Recherche nach Daten im Rahmen der Bestimmung der Kosten .....	28
4.3.4.1	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten.....	28
4.3.4.2.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.3.4.2.2	Suche nach weiteren Daten .....	29
4.3.5	Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung .....	30
<b>4.4</b>	<b>Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen .....</b>	<b>31</b>
4.4.1	Entscheidungsproblem.....	31
4.4.2	Modellierungstechnik .....	33
4.4.3	Systematische Recherche nach weiteren Daten.....	33
4.4.4	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von epidemiologischen Daten.....	34
4.4.5	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Evaluationen .....	35
4.4.5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.4.5.1.2	Suche nach weiteren Daten .....	36
4.4.6	Informationsbewertung.....	37
4.4.7	Subgruppenmerkmale .....	38
4.4.8	Gesamtdarstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung .....	38
4.4.9	Sensitivitätsanalysen.....	39
4.4.10	Darstellung der Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse .....	40
<b>4.5</b>	<b>Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung bzw. Änderung der Regelung durch den G-BA im Projektverlauf .....</b>	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>41</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation der PAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien in Anlehnung an [7].....	3
Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Erweiterung der Nutzenbewertung symptomatische PAVK) .....	20
Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierung der Nutzenbewertung symptomatische PAVK) .....	21
Tabelle 4: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Erweiterung der Nutzenbewertung AKS) .....	21
Tabelle 5: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierung der Nutzenbewertung AKS) .....	22
Tabelle 6: Ressourcenparameter aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft .....	25
Tabelle 7: Ressourcenparameter aus Perspektive der Sozialversicherungsträger.....	26
Tabelle 8: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten symptomatische PAVK).....	28
Tabelle 9: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten AKS).....	29
Tabelle 10: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Epidemiologie symptomatische PAVK).....	34
Tabelle 11: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Epidemiologie AKS) .....	35
Tabelle 12: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (gesundheitsökonomische Evaluationen symptomatische PAVK) .....	35
Tabelle 13: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (gesundheitsökonomische Evaluationen AKS) .....	36

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Einflussdiagramm zum entscheidungsanalytischen Modell symptomatische PAVK .....	32
Abbildung 2: Einflussdiagramm zum entscheidungsanalytischen Modell AKS .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABI	Ankle Brachial Index (Knöchel-Arm-Index)
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AHB	Anschlussheilbehandlung
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASS	Acetylsalicylsäure
AU	Arbeitsunfähigkeit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
getABI	German epidemiological trial on Ankle Brachial Index
G-DRG	Diagnosis Related Groups
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPV	Gesetzliche Pflegeversicherung
GRV	Gesetzliche Rentenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
MONICA / KORA	Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases / Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
PCI	Perkutane koronare Intervention
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REACH-Register	Register Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
SGB	Sozialgesetzbuch
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer



## 1 Hintergrund

### 1.1 Umsetzung des Auftrages

Grundlage der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragten Kosten-Nutzen-Bewertung sind die Ergebnisse der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den Abschlussberichten A04-01A [1] und A04-01B [2].

Die Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel erfolgt für die in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete und gemäß den vom G-BA festgelegten derzeit gültigen Regelungen der Verordnungsfähigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung (siehe Abschnitt 1.3). Unter Berücksichtigung dieser Kriterien und der in den vorliegenden Abschlussberichten der Nutzenbewertung getrennten Indikationen wird die Kosten-Nutzen-Bewertung separat durchgeführt für:

- a) Clopidogrel als Monotherapie bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und
- b) Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) unterteilt in
  1. akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTE-AKS) und
  2. akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI).

Diese Einteilung liegt dem Aufbau des vorliegenden vorläufigen Berichtsplans und der Gliederung der einzelnen Abschnitte zugrunde.

### 1.2 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Clopidogrel ist bei Erwachsenen zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei [3,4]:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener PAVK.
- Patienten mit AKS:
  - AKS ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention (PCI) ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit ASS,

- Akuter Myokardinfarkt (AMI) mit ST-Streckenhebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.

### **1.3 Derzeitige Regelung der Verordnungsfähigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung**

Entsprechend den derzeitigen Regelungen in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) des G-BA ist die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel im Rahmen der Versorgung der Versicherten nach § 31 Abs. 1 Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V in der Regel eingeschränkt auf die Anwendung von [5]:

Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit:

- PAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 Min. bei Ruhe oder
- ASS-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

Clopidogrel in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit [6]:

- AKS ohne ST-Streckenhebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,
- Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung, für die eine Thrombolyse infrage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

### **1.4 Definition des Krankheitsbildes**

#### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die PAVK bezeichnet eine Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta. Dies kann sich graduell (durch eine Stenose) oder komplett (durch eine Okklusion) darstellen [7].

Die klinische Einteilung der PAVK orientiert sich an der Symptomatik und folgt üblicherweise in Deutschland der in Tabelle 1 dargestellten Stadieneinteilung von Fontaine. International ist weiterhin die Klassifikation nach Rutherford gebräuchlich [7].

Tabelle 1: Klassifikation der PAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien in Anlehnung an [7]

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke < 200m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Dabei wird differenziert zwischen der asymptomatischen (Fontaine Stadium I) und symptomatischen PAVK (ab Fontaine Stadium IIa).

Die asymptomatische PAVK verursacht definitionsgemäß keine Beschwerden und ist deshalb nur durch eine klinische Untersuchung, nicht aber durch eine Anamneseerhebung zu erfassen. Die Messung des Knöchel-Arm-Blutdruckindex (ABI-Wert) stellt eine besonders in der alltäglichen Praxis geeignete Möglichkeit zur Diagnose dar. Bildgebende Verfahren dienen vornehmlich der Klärung anatomischer Verhältnisse vor interventionellen Maßnahmen [8,9]. Für die Diagnose der PAVK wird die Grenze des ABI-Wertes überwiegend bei < 0,9 festgelegt.

Die symptomatische PAVK (ab Fontaine Stadium IIa) äußert sich meist in einer intermittierenden Claudicatio, d. h. in einer eingeschränkten Gehstrecke (auch als Schaufensterkrankheit bezeichnet) [7]. Verschlechterungen mit Reduktion der Gehstrecke bis zum Ruheschmerz können mit dem Fortschreiten der Krankheit erklärt werden, werden aber oft durch Embolien oder akute thrombotische Prozesse ausgelöst. Die PAVK kann voranschreiten zu einer ischämischen Gangrän (auch als kritische Extremitätenischämie, engl.: critical limb ischaemia bezeichnet). Als Konsequenz kann eine Amputation notwendig werden. Ob symptomatisch oder asymptomatisch, die PAVK hat große Bedeutung als Indikator für eine generalisierte Atherothrombose, da sie häufig mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und / oder ischämisch bedingten zerebrovaskulären Erkrankung verbunden ist [10].

Im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung wird die PAVK entsprechend den vom G-BA festgelegten Kriterien der Verordnungsfähigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung (siehe Abschnitt 1.3) definiert. Diese wird daher in diesem vorläufigen Berichtsplan kurz mit dem Begriff symptomatische PAVK bezeichnet.

## b) Akutes Koronarsyndrom

Unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ werden die Phasen der KHK zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind bzw. fatal verlaufen. Klinisch sind dies die instabile Angina pectoris, der AMI und plötzlicher Herztod (mit vorausgehenden Symptomen einer Myokardischämie, mutmaßlich neuen ST-Strecken-Elevationen, Linksschenkelblock oder Hinweisen für einen frischen thrombotischen Verschluss einer Koronararterie basierend auf Koronarangiografie oder Autopsie) [11-18]

Mit dem Begriff „instabile Angina pectoris“ werden verschiedene Ausprägungen einer akuten koronaren Herzkrankheit mit pektanginösen Beschwerden bezeichnet, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend, stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern [11].

Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkte (NSTEMI, früher „nicht transmurale Infarkte“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkte“) von sog. ST-Streckenhebungsinfarkten (STEMI, früher „transmurale Infarkte“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkte“) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme (z. B. von Troponin), die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen wird das AKS unterteilt in

- ein AKS ohne ST-Streckenhebung: instabile Angina pectoris und NSTEMI und
- ein AKS mit ST-Streckenhebung: Myokardinfarkt mit persistierender (> 20 Min. dauernder) ST-Streckenhebung [11-14,16,17,19].

In der Symptomatik besteht zwischen instabiler Angina pectoris, NSTEMI und STEMI ein fließender Übergang. Leitsymptom ist der retrosternal betonte Brustschmerz, häufig mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arme oder Oberbauch, oft verbunden mit Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit oder anderen vegetativen Zeichen sowie dem Gefühl der Lebensbedrohung. Bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern kann die Symptomatik auch stark atypisch bzw. maskiert sein. Charakteristisch für den STEMI ist eine länger anhaltende (> 20 Min.) und nitrorefraktäre Schmerzsymptomatik. Häufig sind dem eigentlichen Infarkt in den letzten Stunden oder Tagen kurze Schmerzattacken unter geringer Belastung oder sogar im Ruhezustand vorausgegangen [14-17,19].

Alle Daten in den folgenden Abschnitten 1.5 bis 1.7 sind das Ergebnis von Vorabrecherchen im Rahmen der Berichtsplanerstellung. Es ist zu berücksichtigen, dass die konkreten Daten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden, auf Basis der in diesem Berichtsplan beschriebenen systematischen Recherche erhoben werden, und von den hier dargestellten Daten abweichen können.

## 1.5 Epidemiologie und Krankheitsverlauf

### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Daten zur Prävalenz in Deutschland sind u. a. 2 Studien zu entnehmen, der German epidemiological trial on Ankle Brachial Index (getABI-Studie) [20] sowie der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie [21,22]. Die prospektive, bundesweit durchgeführte getABI-Studie mit insgesamt 6880 Patienten ab 65 Jahren erhob eine Prävalenz von 21 %, wenn man das Kriterium eines  $ABI < 0,9$  oder das Vorliegen einer manifesten PAVK zugrunde legt. Wenn die Altersverteilung der Teilnehmenden an die der Allgemeinbevölkerung angepasst wird, ergibt sich eine Prävalenz von 19,8 % über beide Geschlechter [20]. In der Heinz Nixdorf Recall Studie, in die 4814 Personen zwischen 45 und 75 Jahren aus der Allgemeinbevölkerung eingeschlossen wurden, betrug der Anteil der sowohl durch den ABI-Index als auch auf Basis der PAVK-typischen Symptome bestätigten Grade der PAVK 8,2 % bei Männern und 5,5 % bei Frauen [21,22]. Dies entspricht auch anderen Untersuchungen, insbesondere auch der Anstieg mit dem Alter ab 70. Das Verhältnis zwischen asymptomatischen durch den ABI bestätigten und symptomatischen Formen der PAVK liegt im Allgemeinen bei 80 % zu 20 % der Betroffenen [21].

Zum Krankheitsverlauf kann das Register Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH-Register) als multinationale Datenbank herangezogen werden. Die in dieser Studie für den Zeitraum des ersten Studienjahres erhobene Sterblichkeitsrate für die untersuchten Personen mit der singulären Diagnose PAVK (Altersdurchschnitt  $69 \pm 10$  Jahre) beträgt 2,39 %. Weiterhin können eine Amputationsrate von 1,6 % und eine Rate für vaskuläre Eingriffe von über 10 % pro Jahr auf Basis dieser Datenbank angenommen werden, wobei die Bevölkerungsgruppen mit PAVK z. T. mit denen mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen überlappen [7].

### b) Akutes Koronarsyndrom

Die Inzidenz des AKS ist nur schwer zu erfassen. Das liegt zunächst daran, dass unter diesem Begriff verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst werden (siehe Abschnitt 1.4). Ein weiteres Problem der Erfassung der Inzidenz des AKS ist die Änderung der Infarktdefinition im Jahr 2000 [23], was zu einer deutlichen Veränderung der Anteile von NSTEMI und STEMI führte [24] und damit die Aussagefähigkeit früherer Daten limitiert. Aufgrund dieser Probleme variieren die Angaben zur Inzidenz des AKS zwischen 398 236 und 680 000 Fällen in Deutschland pro Jahr [25,26].

Auch hinsichtlich der Prognose unterscheiden sich die verschiedenen Krankheitsbilder des AKS. Die Krankenhaussterblichkeit ist bei Patienten mit STEMI höher im Vergleich zu Patienten mit NSTEMI-AKS (7 % vs. 5 %). Nach 6 Monaten legen die Daten nahe, dass die Mortalität gleich hoch ist (ca. 12 %). Langzeitbeobachtungen weisen darauf hin, dass im Gegensatz zur Krankenhaussterblichkeit nach 4 Jahren die Mortalität des NSTEMI-AKS um das

Zweifache höher ist im Vergleich zum STEMI [14]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die zugrundeliegenden Daten aus dem Zeitraum von 1999-2001 stammen, in dem das NSTEMI-AKS möglicherweise weniger aggressiv behandelt wurde als heute [27]. Ursächlich für die höhere Sterblichkeit beim NSTEMI-AKS nach 4 Jahren sind möglicherweise Unterschiede der Patientenprofile, da NSTEMI-AKS-Patienten meistens älter sind, eine höhere Komorbidität (Diabetes, Niereninsuffizienz etc.) und auch eine weiter fortgeschrittene koronare Herzkrankheit haben [14].

## 1.6 Versorgungspfade und Versorgungsqualität

### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Therapie der PAVK umfasst je nach Stadium konservative, medikamentöse und interventionelle einschließlich chirurgischer Therapieansätze [7]. Diagnosestellung und Stadieneinteilung erfolgen anhand von anamnestischen Angaben sowie einer körperlichen Untersuchung, ergänzt durch Verfahren, die den Blutfluss bzw. -druck messen und darstellen oder weiteren bildgebenden Verfahren. Neben der Behandlung der vaskulären Risikofaktoren und der Reduktion des Risikos für Begleiterkrankungen gilt es, den peripheren Blutfluss bei Patienten mit Symptomen zu verbessern. Dabei handelt es sich nahezu ausnahmslos um ein chronisches Krankheitsbild, das der dauerhaften Medikamenteneinnahme bedarf [7].

Ein umfassendes Konzept der Behandlung der PAVK berücksichtigt Ansätze zur Hemmung des Fortschreitens der Erkrankung, zur Risikoreduktion vaskulärer und insbesondere kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und zur Verbesserung der Mobilität und Lebensqualität. Die Thrombozytenaggregationshemmung ist somit in allen Stadien der PAVK ein Pfeiler der Behandlung neben und komplementär zu stadienspezifischen Interventionen wie z. B. strukturiertem Gehtraining oder strukturierter Wundbehandlung. Der Einsatz der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) im Rahmen einer Intervention und deren Nachsorge sind in der Versorgung gängige Praxis. Die Thrombozytenaggregationshemmung ist als Sekundärprophylaxe zu verstehen [7].

Die aktuellen deutschen Leitlinien [7] empfehlen eine Tagesdosis ASS von 75 bis 300 mg, wobei die „in der Bundesrepublik etablierte und empfohlene Dosis“ bei 100 mg pro Tag liegt. Clopidogrel wird in der Sekundärprophylaxe zulassungskonform und leitliniengerecht mit 75 mg pro Tag eingesetzt.

### b) Akutes Koronarsyndrom

Da es sich beim AKS um eine vital bedrohliche Erkrankung handelt, müssen Patienten mit Verdacht auf ein AKS überwacht werden. Die Diagnose sollte unmittelbar abgeklärt werden. Dies erfolgt in der Regel in einer Notaufnahme in einem Krankenhaus [15-17]. Für das weitere invasive und interventionelle diagnostische und therapeutische Vorgehen ist entscheidend, ob es sich um einen STEMI oder um einen NSTEMI bzw. eine instabile Angina

pectoris handelt. Die Unterscheidung erfolgt insbesondere durch ein (wiederholtes) Elektrokardiogramm (EKG) sowie durch die Bestimmung myokardialer Ischämie marker [11,14,16,17].

Beim NSTEMI-AKS ist zunächst entscheidend, Patienten mit einem hohen Risiko für einen STEMI oder koronaren Todesfall zu erkennen [11,12]. Indikatoren für ein hohes Risiko sind dabei u. a. Troponinerhöhung, ST-Streckensenkung  $> 0,1$  mV, hämodynamische Instabilität, Rhythmusinstabilität, refraktäre Angina pectoris oder Komorbidität wie Diabetes mellitus [11,16,19]. Beim NSTEMI-AKS mit Risikokonstellation besteht die antithrombotische Standardtherapie in der Gabe von (möglichst fraktioniertem) Heparin und ASS. Komplementär zur Akutphasentherapie mit Heparin bildet die lebenslange Therapie mit ASS einen unverzichtbaren Pfeiler der Behandlung. Es wird empfohlen, dass alle Patienten sofort eine Sättigungsdosis von 250 bis 500 mg ASS erhalten und anschließend ASS lebenslang mit einer Dosierung von 100 mg täglich weiterführen [16]. Bei bestimmten Patienten mit einem NSTEMI-AKS, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, wird empfohlen, zusätzlich eine PCI durchzuführen. In diesem Rahmen kommen auch andere Antithrombotika wie Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zum Einsatz [11,14,16,19]. Aktuelle Leitlinien empfehlen weiterhin bei Patienten mit einem AKS, bei denen keine Bypassoperation durchgeführt werden soll, die Behandlung mit einer „loading dose“ von 300 mg Clopidogrel und einer Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel pro Tag in Kombination mit ASS [11,14,19].

Beim STEMI besteht die Behandlung in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch eine PCI, in der Regel als Ballondilatation, meist mit Stentimplantation, oder durch eine Fibrinolysetherapie. Auch hier gilt, dass diese Akutphasentherapie durch die komplementäre Akutgabe von ASS mit einer „loading dose“ von 150 bis 325 mg und einer Erhaltungsdosis von 75 bis 100 mg flankiert wird. Damit wird die Überlebenschance der Patienten verbessert [19,28,29].

Nach einem AKS (insbesondere nach einem STEMI) kann unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung (Beginn nach 1 Woche möglich) eine ambulante oder stationäre Phase-II-Rehabilitation (Anschlussheilbehandlung; AHB) erfolgen. Die Indikation zu einer Rehabilitationsmaßnahme wird individuell nach Infarktgröße, Folgeschäden durch Reanimationsmaßnahmen und Risikokonstellation gestellt [15,17].

Die Langzeitbehandlung des AKS erfolgt gemeinsam insbesondere durch Hausärzte und Kardiologen. Es werden regelmäßige Kontrollen der Risikofaktoren und individuelle Beratung zu notwendigen Maßnahmen der Sekundärprävention empfohlen [15,17].

## 1.7 Krankheitskosten

Krankheiten des Kreislaufsystems verursachten im Jahr 2006 mit 35,2 Mrd. Euro, den größten Anteil aller Krankheitsgruppen an den gesamten direkten Krankheitskosten in Deutschland (= 14,9 % an den Gesamtausgaben für Gesundheit). Hierbei schlug neben Hochdruck- und zerebrovaskulären Krankheiten insbesondere auch die KHK (2,7 % der Gesamtkosten) zu Buche [30].

### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Eine Untersuchung aus der Perspektive der Sozialversicherungen von Holler et al. [31] an 280 PAVK-Patienten ermittelte für das Jahr 2001 durchschnittlich rund 3287 € jährliche Behandlungskosten pro Patient, wobei die direkten medizinischen Kosten in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere stiegen (von 1676 € im Krankheitsstadium IIa bis zu 5529 € im Stadium IV). Diese Kosten ergeben sich zu einem großen Teil aufgrund stationärer Behandlung.

Ein ähnliches Bild ergab sich in einer Untersuchung von Brüggengjürgen et al. [32], in der ein Expertenpanel mittels Delphitechnik die Therapieoptionen und den behandlungsbezogenen Ressourcenverbrauch von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und PAVK beurteilte. Die medizinischen Kosten wurden in den Kategorien stationäre Versorgung, Rehabilitation, ambulante Versorgung, Medikation und Rehospitalisierung erhoben. Es ergaben sich für die PAVK in der akuten Krankheitsphase Kosten von 4186 €. Diese reduzierten sich auf 2138 € im ersten bzw. auf 1350 € im zweiten Halbjahr nach der Akutphase. Ein Jahr nach der Akutphase beliefen sich die Kosten auf 1172 €. Insgesamt ergaben sich im ersten Jahr Kosten in Höhe von 7674 €. Auch hier entstand der größte Kostenblock durch Krankenhausaufenthalte.

An PAVK erkranken meist ältere Menschen, die sich bereits im Ruhestand befinden. Hierdurch ergibt sich ein geringer Anteil der indirekten Kosten an den Gesamtkosten. Die Untersuchung von Holler et al. [31] ermittelte für das Jahr 2001 durchschnittliche indirekte Kosten von rund 328 € pro Patient pro Jahr (von 116 € im Stadium IIa bis zu 592 € im Stadium IV [31]).

### b) Akutes Koronarsyndrom

Taylor et al. [26] errechneten in ihrer Untersuchung aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für das Jahr 2004 pro Patient insgesamt rund 8280 € an Behandlungskosten, wobei der Großteil der Kosten auf die stationäre Behandlung zurückzuführen ist. Bei rund 746 Mio. € Gesamtmedikationskosten machte Clopidogrel in dieser Untersuchung mit über 285 Mio. € den Großteil der medikamentösen Behandlungskosten für AKS in Deutschland aus.



Friedel et al. [33] ermittelten aus GKV-Perspektive in Deutschland für das Jahr 2005 insgesamt 11 067 € für die Behandlung des AKS. Davon entfiel der Großteil der Kosten (9237 €) auf die stationäre Behandlung, gefolgt von den Kosten der medikamentösen Behandlung (1258 €). Insgesamt errechneten die Autoren jährliche Kosten von über 950 Mio. € für die Behandlung des AKS, die bei den gesetzlichen Krankenkassen anfallen.

Aus den Daten des MONICA / KORA-Registers in der Region Augsburg lassen sich Angaben zur Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit im Zusammenhang mit KHK und AMI für die Jahre 2002 und 2003 ableiten [34]. Im Jahr 2002 wurden demnach 0,9 % aller durch Arbeitsunfähigkeit (AU), Invalidität und vorzeitigen Tod verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre durch AMI verursacht. Zahlen zur AU aufgrund der Diagnose AMI zeigen im Jahre 2008 für Männer rund 107 und für Frauen 19 AU-Fälle pro 100 000 Pflichtmitglieder (ohne Rentner) der Allgemeinen Ortskrankenkassen. Die durchschnittliche Dauer der AU betrug bei Männern 49 und bei Frauen 41 Tage [35].

Zudem muss auf Grundlage der MONICA / KORA-Daten für Augsburg davon ausgegangen werden, dass nur ein geringer Teil der vor dem Herzinfarkt noch Berufstätigen nach dem Herzinfarkt die Arbeit wieder aufnehmen kann und ein hohes Risiko für eine dauerhafte Invalidität besteht [34]. Verlässliche Daten zur Invalidisierungsrate wegen Herzinfarkt lagen zum damaligen Zeitpunkt für Deutschland nicht vor. Die Statistik des Rentenzugangs gibt für das Jahr 2003 bei 4780 Männern und bei 759 Frauen Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit für die Diagnose koronare Herzkrankheit an; hier werden nur Personen vor Eintritt in die Altersrente aufgeführt. Es wurden demnach 4,8 % aller Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bei den Männern und 1,0 % bei den Frauen aufgrund der Diagnose KHK bewilligt. Darunter waren 233 Fälle mit der Diagnose AMI bei den Männern und 36 Fälle bei den Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei Männern und Frauen bei 54 Jahren [34].

## **2 Ziele der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist:

die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses einer Behandlung

- a) mit Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit
- b) mit Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS bei Patienten mit
  - 1. akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung und
  - 2. akutem Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der G-BA hat am 17.12.2009 das IQWiG beauftragt, eine Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der PAVK und beim AKS durchzuführen.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 02.06.2010 wurde am 14.06.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 12.07.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 31.08.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- diverse Änderungen im Hintergrund insbesondere im Abschnitt Verordnungsfähigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung (siehe Kapitel 1)
- Nennung von Placebo als Komparator (siehe Abschnitt 4.1.2)
- Weitere Konkretisierung der Rationale zur Auswahl der Endpunkte (siehe Abschnitt 4.1.3)
- Erweiterung auf eine gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinne beim AKS (Berücksichtigung von indirekten Kosten) (siehe Abschnitt 4.1.4)
- Verdeutlichung der Abgrenzung der Begriffe Zeithorizont und Behandlungszeitraum sowie Streichung des sekundären Szenarios bei der Indikation NSTE-AKS (siehe Abschnitt 4.1.5)

- Konkretisierung des maximalen Zeithorizontes der Ausgaben-Einfluss-Analyse (siehe Abschnitt 4.1.6)
- Anpassung der Formulierung des Einschlusskriteriums EEN4 bzw. EAN4, Konkretisierung der Auswahl der systematischen Übersichten und Präzisierung der Kriterien für die Einschätzung des Verzerrungspotentials insbesondere bezogen auf den Anteil nicht ausgewerteter Patienten (siehe Abschnitt 4.2)
- Änderung der Quelle für die Inflationsanpassung (siehe Abschnitt 4.3.3)
- Präzisierung der Auswahl von Kostendaten und von gesundheitsökonomischen Evaluationen (siehe Abschnitt 4.3.4)
- Änderung des Einflussdiagramms (siehe Abschnitt 4.4.1)
- Nennung der Modellierungstechnik (siehe Abschnitt 4.4.2)
- Weitere Konkretisierung der Darstellung der Effekte auf der Nutzenachse (absolute und relative Effektmaße) und der Gewichtung der Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 4.4.8)

## 4 Methoden

### 4.1 Vorgehensweise und Rahmenbedingungen bei der Kosten-Nutzen-Bewertung

Grundlage der gesundheitsökonomischen Evaluation sind die Ergebnisse der vom IQWiG bereits durchgeführten Nutzenbewertungen, die in den Abschlussberichten A04-01A [1] und A04-01B [2] ausführlich dargestellt werden.

Für die hier vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgen:

- eine Ergänzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abhängigkeit von der aktuellen Datenlage, um die Effizienzgrenze über alle versorgungsrelevanten Behandlungsalternativen erstellen zu können,
- eine Bestimmung der mit den verglichenen Interventionen verbundenen Kosten und
- eine Zusammenführung der Daten zum Nutzen und zu den Kosten im Rahmen eines entscheidungsanalytischen Modells sowie die Durchführung einer Ausgaben-Einfluss-Analyse.

#### 4.1.1 Population

Zielpopulationen sind:

- a) erwachsene Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Entsprechend den derzeitigen Regelungen der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel durch den G-BA (siehe 1.3) wird diese Patientengruppe folgendermaßen definiert:

- Patienten mit PAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 Min. bei Ruhe.
- b) erwachsene Patienten mit akutem Koronarsyndrom
- 1) ohne ST-Streckenhebung, d. h. Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI, bzw.
  - 2) mit ST-Streckenhebung.

#### 4.1.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen

Die Auswahl der Vergleichsinterventionen erfolgt auf Basis des Auftrags des G-BA und der in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete. Weitere Kriterien für die Auswahl der Vergleichsinterventionen sind: Diagnose- und Therapiestandard in Deutschland sowie Verordnungszahlen insbesondere in Abhängigkeit vom Lebenszyklus der jeweiligen Technologie.

Weiterhin werden die Vergleichsinterventionen danach ausgewählt, dass sie sich substitutiv zueinander verhalten, aber nicht komplementär. Daher werden andere Interventionen wie ein strukturiertes Gehstreckentraining bei der PAVK mit dem Ziel der Verbesserung der Belastbarkeit oder die akute Behandlung des STEMI mit fraktioniertem Heparin nicht berücksichtigt, denn diese würden unabhängig von der Frage, in welcher Form die Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden soll, bei den betroffenen Patienten angewandt.

Die zu prüfenden Interventionen sind die Gabe von:

- a) Clopidogrel als Monotherapie bei Patienten mit symptomatischer PAVK.

Als Vergleichsintervention wird die Monotherapie mit ASS betrachtet.

- b) Clopidogrel in Kombination mit ASS bei Patienten mit AKS.

Als Vergleichsintervention wird die Monotherapie mit ASS betrachtet.

Als Vergleichsintervention geht in die Kosten-Nutzen-Bewertung auch die Behandlung mit Placebo ein.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungs- und für die GKV gültigen Erstattungsstatus erfolgen.

#### 4.1.3 Endpunkte

Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung werden die Endpunkte aus der vorangegangenen Nutzenbewertung herangezogen, die für das jeweilige Krankheitsbild PAVK, NSTEMI-AKS und STEMI in besonderem Maße relevant sind. Die Relevanz wird gemäß den im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen bewertet, d. h. sie folgt den Kriterien Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität.

Gemäß der Beauftragung durch den G-BA werden weiterhin insbesondere die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, vaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse sowie der Schaden berücksichtigt [36].

#### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Clopidogrel vs. ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen (A04-01A) gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der Monotherapie mit Clopidogrel gegenüber einer Behandlung mit ASS für die Reduktion des Risikos für vaskuläre / thromboembolische Ereignisse [1].

Es liegt kein Beleg eines Zusatznutzens vor für eine Reduktion der Gesamtmortalität [1].

Zu den Schadensaspekten lassen sich aus den vorhandenen Daten aufgrund (1) methodischer Mängel der Studien bzw. (2) wegen einer Behandlung mit ASS in einer unüblich hohen Dosierung keine validen Aussagen ableiten. Die in die vorgeschaltete Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien enthielten keine verwertbaren Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [1].

Im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung werden daher folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- Kombiniertes Endpunkt: Myokardinfarkt, ischämischer Insult, vaskulär bedingter Tod

Sofern auf Grundlage der vorhandenen Daten möglich, werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes separat betrachtet.

#### b) Akutes Koronarsyndrom

##### 1. NSTEMI-AKS

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Clopidogrel plus ASS beim akuten Koronarsyndrom (A04-01B) gibt es einen Beleg für einen Nutzen der Kombination aus Clopidogrel und ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS für die Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkten und Schlaganfällen, mit oder ohne Einbezug refraktärer Koronarschämien. Bei den Einzelkomponenten dieses kombinierten Endpunktes gibt es nur für die Reduzierung der Myokardinfarktrate einen Nutzenbeleg [2].

Es liegt kein Beleg eines Nutzens für die Reduzierung der Gesamtmortalität vor [1].

Den oben genannten Nutzenaspekten steht ein Beleg für einen Schaden gegenüber für das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) unter der Kombinationsbehandlung.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien enthielten keine verwertbaren Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [2].

Im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung werden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- Myokardinfarkt
- Schwerwiegende Blutungskomplikationen
- Nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen

## 2. STEMI

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom (A04-01B) gibt es einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationstherapie im Rahmen der stationären Behandlung des STEMI für die Reduktion der (Re-)Myokardinfarktrate. Weiterhin gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung für die Reduzierung der Gesamtsterblichkeit und die Reduzierung der Insultrate [2].

Den oben genannten Nutzenaspekten steht ein Beleg für einen Schaden gegenüber für das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung. Dieser ist durch das gehäufte Auftreten von nicht schwerwiegenden Blutungskomplikationen bedingt [1].

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien enthielten keine verwertbaren Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [2].

Im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung werden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- (Re-)Myokardinfarkte
- Schwerwiegende Blutungskomplikationen
- Nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen

Sofern sich im Rahmen der Ergänzung der Nutzenbewertung Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten ergeben, soweit sie den im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen entsprechen, können diese berücksichtigt werden. Für die Einbindung dieser Nutzenmaße in die angestrebte Kosten-Nutzen-Bewertung gelten die den Allgemeinen Methoden des IQWiG zu entnehmenden Anforderungen an die Beurteilung von patientenrelevanten Endpunkten in Arzneimittelstudien [37].



#### 4.1.4 Perspektive

Primär wird die Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß der Beauftragung durch den G-BA aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft durchgeführt.

Bei den genannten Krankheitsbildern sind weitere relevante Kosten im Bereich der Rehabilitation und ggf. Pflege zu erwarten, die von der Gesetzlichen Rentenversicherung (GRV) bzw. der Gesetzlichen Pflegeversicherung (GPV) finanziert werden. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wird daher auch aus der Perspektive der genannten Sozialversicherungsträger (GKV, GRV, GPV) durchgeführt.

Beim AKS sind zusätzlich weitere relevante Kosten aufgrund von Fehlzeiten (AU-Tage) zu erwarten, da anders als bei der PAVK ein relevanter Anteil von Patienten mit AKS noch erwerbstätig ist. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wird deshalb auch aus einer gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn durchgeführt, d. h., es werden zusätzlich noch Produktivitätsverluste (indirekte Kosten) berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung aus der Perspektive der oben genannten Sozialversicherungsträger und der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne werden dem Entscheidungsträger gesondert ausgewiesen zur Verfügung gestellt.

#### 4.1.5 Zeithorizont

Die Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt zunächst über den durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) belegten Zeitraum (primäres Szenario). Entsprechend der Beauftragung des G-BA wird in der gesundheitsökonomischen Evaluation ein über die Dauer der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinausgehender Zeithorizont berücksichtigt (sekundäres Szenario).

##### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

In der der Nutzenbewertung maßgeblich zugrundeliegenden CAPRIE-Studie betrug die maximale Beobachtungs- und Behandlungsdauer 36 Monate [1].

- Im primären Szenario wird ein Zeithorizont von 36 Monaten betrachtet. Über diesen Zeithorizont erfolgt eine Behandlung mit Clopidogrel oder ASS.
- Im sekundären Szenario wird ein entscheidungsanalytisches Modell für einen Zeithorizont über die gesamte (Rest-)Lebenszeit erstellt. Über diesen Zeithorizont erfolgt eine Behandlung mit Clopidogrel oder ASS.

##### b) Akutes Koronarsyndrom

###### 1. NSTEMI-AKS

Die maximale Beobachtungs- und Behandlungsdauer betrug in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 12 Monate [2].

- Im primären Szenario wird ein Zeithorizont von 12 Monaten betrachtet. Über diesen Zeithorizont erfolgt eine Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS oder eine Monotherapie mit ASS.

Da das AKS ein akutes Ereignis darstellt, ist die Behandlung dieses akuten Ereignisses von der Sekundärprophylaxe abzugrenzen. Daher wird im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung maximal ein Zeithorizont von 12 Monaten betrachtet. Daraus folgt, dass bei der Indikation NSTEMI-AKS kein sekundäres Szenario betrachtet wird.

## 2. STEMI

Die maximale Beobachtungs- und Behandlungsdauer betrug in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien maximal 28 Tage [2].

- Im primären Szenario wird ein Zeithorizont von 28 Tagen betrachtet. Über diesen Zeithorizont erfolgt eine Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS oder eine Monotherapie mit ASS.
- Im sekundären Szenario wird ein entscheidungsanalytisches Modell für einen Zeithorizont von 12 Monaten erstellt. Die Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS erfolgt nur über 28 Tage. Der Zeithorizont der Kosten-Nutzen-Bewertung ist in diesem Szenario nicht identisch mit dem Behandlungszeitraum der Kombinationstherapie.

Die auf unterschiedlichen Zeithorizonten basierenden Ergebnisse der Bewertung im primären und sekundären Szenario werden dem Entscheidungsträger gesondert ausgewiesen zur Verfügung gestellt.

### 4.1.6 Ausgaben-Einfluss-Analyse

Zusätzlich zur vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluation des Kosten-Nutzen-Verhältnisses erfolgt eine Ausgaben-Einfluss-Analyse zur Bewertung der direkten finanziellen Konsequenzen der Erstattung von Clopidogrel für das System der GKV.

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt aus der Perspektive des Kostenträgers, der GKV, und unterscheidet sich damit von der Perspektive der vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluation. Jegliche außerhalb dieser Perspektive anfallenden Ausgaben oder erzielten Einsparungen werden nicht berücksichtigt.

Folgende Szenarien werden berücksichtigt:

- ein Referenzszenario, definiert durch die aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien (d. h. derzeitige Verschreibungspraxis für TAH) für die

betrachtete Population (Patienten mit symptomatischer PAVK und AKS wie in 4.1.1 definiert) unter Berücksichtigung der aktuell geltenden Preise für diese Therapien und

- ein zweites Szenario, welches das Ausgabengeschehen unter der Annahme betrachtet, dass Arzneimittel in der bisherigen Verschreibungspraxis durch eine der Zielsubstanzen ersetzt werden.

Die Annahmen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse (insbesondere Population, Prüfinerventionen und Vergleichsinterventionen) orientieren sich an den dargestellten Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung.

Für jedes der beiden Szenarien wird die Anzahl der GKV-Versicherten ermittelt, die mit Clopidogrel behandelt werden.

Die GKV wird nach dem Umlageverfahren finanziert, d. h. die jährlichen Einnahmen müssen die jährlichen Ausgaben finanzieren. Weiterhin gilt das Prinzip der Beitragssatzstabilität gemäß § 71 SGB V und das Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V. Der für die GKV relevante Budgetzeitraum beträgt somit ein Jahr.

Dementsprechend wird in der Ausgaben-Einfluss-Analyse ein Zeitraum von einem Jahr betrachtet. Zur Abschätzung längerfristiger Konsequenzen für den Kostenträger wird zusätzlich ein Zeithorizont von bis zu drei Jahren betrachtet.

## 4.2 Ergänzung der Nutzenbewertung

### 4.2.1 Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche

In Anlehnung an die Vorgehensweise in den Projekten A04-01A und A04-01B erfolgt eine systematische Recherche nach aktuellen Studien zur Ergänzung der Nutzenbewertung.

Zum einen erfordert dieses Vorgehen eine Recherche zur **Erweiterung der Nutzenbewertung** nach Studien für die Vergleiche ASS vs. Placebo und Clopidogrel (plus ASS) vs. Placebo (Tabelle 2, Tabelle 4). Hierbei werden ausschließlich systematische Übersichten berücksichtigt, die zum einen auf RCTs basieren und zum anderen Mindestanforderungen genügen, um als qualitativ hochwertige systematische Übersichten zu gelten. Voraussetzung für die Einstufung einer Übersicht bzw. eines HTA-Berichts als systematische Übersicht ist, dass es sich um eine wissenschaftliche Arbeit handelt, die auf systematische, transparente und reproduzierbare Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend darstellt und bewertet. Gemäß den Methoden des IQWiG sollte es sich um aktuelle systematische Übersichten handeln, deren Design und Berichtsqualität aktuellen Standards entspricht. Aus diesem Grunde werden systematische Übersichten eingeschlossen, die nach dem Jahr 2000 publiziert wurden. Weiterhin sollten die entsprechenden Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [38,39]. Dabei ist es ggf. nicht notwendig, alle auf diese Weise identifizierten systematischen

Übersichten zur Ergänzung der Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Informationsgewinnung wird auf Arbeiten mit einem möglichst aktuellen Suchzeitraum beschränkt.

Zum anderen umfasst dieses Vorgehen eine Recherche zur **Aktualisierung der Nutzenbewertung** nach Primärstudien für den Vergleich Clopidogrel vs. ASS (Tabelle 3, Tabelle 5). Bei dieser Recherche sollen aktuelle RCTs berücksichtigt werden, die ab dem Zeitpunkt der Recherchen für die vorgeschalteten Nutzenbewertungen (A04-01A und A04-01B) publiziert wurden.

#### 4.2.2 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die erweiterte Nutzenbewertung

##### a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Erweiterung der Nutzenbewertung (siehe Tabelle 2) und in die Aktualisierung der Nutzenbewertung (siehe Tabelle 3) bei Patienten mit symptomatischer PAVK.

Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Erweiterung der Nutzenbewertung symptomatische PAVK)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EEN1a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer PAVK wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EEN2a	Prüfintervention: Behandlung mit Clopidogrel als Monotherapie oder Behandlung mit ASS als Monotherapie
EEN3a	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo
EEN4a	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben) wird berichtet
EEN5a	Systematische Übersichten auf Basis von RCTs (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
EEN6a	Vollpublikation verfügbar
EEN7a	Publikationsdatum ab 2000

Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierung der Nutzenbewertung symptomatische PAVK)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EAN1a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer PAVK wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EAN2a	Prüfintervention: Behandlung mit Clopidogrel als Monotherapie
EAN3a	Vergleichsintervention: Behandlung mit ASS
EAN4a	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben) wird berichtet
EAN5a	RCTs (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
EAN6a	Vollpublikation verfügbar
EAN7a	Publikationsdatum ab 2005

b) Akutes Koronarsyndrom

Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Erweiterung der Nutzenbewertung (siehe Tabelle 4) und in die Aktualisierung der Nutzenbewertung (siehe Tabelle 5) bei Patienten mit AKS.

Tabelle 4: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Erweiterung der Nutzenbewertung AKS)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EEN1b	Erwachsene Patienten mit AKS wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EEN2b	Prüfintervention: Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS oder die Behandlung mit ASS als Monotherapie
EEN3b	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo
EEN4b	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben) wird berichtet
EEN5b	Systematische Übersichten auf Basis von RCTs (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
EEN6b	Vollpublikation verfügbar
EEN7b	Publikationsdatum ab 2000

Tabelle 5: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierung der Nutzenbewertung AKS)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EAN1b	Erwachsene Patienten mit AKS wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EAN2b	Prüfintervention: Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS
EAN3b	Vergleichsintervention: Behandlung mit ASS
EAN4b	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben) wird berichtet
EAN5b	RCTs (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
EAN6b	Vollpublikation verfügbar
EAN7b	Publikationsdatum ab 2008

### 4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das in den Tabellen 2 bis 5 jeweils zuerst genannte Einschlusskriterium (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen dieses Einschlusskriterium bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das in den Tabellen 2 bis 5 jeweils als Zweites angeführte Einschlusskriterium (Prüfintervention) erfüllen. Das gilt analog auch für das in den bezeichneten Tabellen 2 bis 5 an dritter Stelle genannte Einschlusskriterium (Vergleichsintervention).

### 4.2.4 Informationsbeschaffung

#### 4.2.4.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

#### **4.2.4.2 Suche nach weiteren Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Studien herangezogen werden:

- Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

#### **4.2.4.3 Anfrage an Hersteller**

Sofern für die Bewertung erforderlich, werden ergänzende Informationen bei den Herstellern von Clopidogrel angefragt.

#### **4.2.5 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

#### **4.2.6 Informationsbewertung von Primärstudien**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Erweiterung der Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit überprüft. In die Informationsbewertung werden folgende Aspekte einbezogen: Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie Umsetzung des ITT-Prinzips.

Auf Grundlage dieser Kriterien wird das Verzerrungspotential der Studien als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

#### **4.2.7 Informationsbewertung von systematischen Übersichten**

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer systematischen Übersicht bzw. eines HTA-Berichts erfolgt anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [38,39]. Das Verzerrungspotenzial der in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien sollte von den Autoren der Übersichten zumindest an Hand der oben aufgeführten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.6) bewertet worden sein.

#### **4.2.8 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der erweiterten Nutzenbewertung**

In der Informationsanalyse und -synthese werden die Ergebnisse aus den systematischen Übersichten bzw. aus den Einzelstudien zusammengeführt. Sofern erforderlich und aufgrund der Datenlage möglich, werden auch indirekte Vergleiche bzw. ggf. Netzwerk-Metaanalysen entsprechend der in den Allgemeinen Methoden des IQWiG zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen [40] beschriebenen Vorgehensweisen durchgeführt.

#### **4.2.9 Darstellung der Ergebnisse der ergänzenden Nutzenbewertung**

Die Ergebnisse der ergänzenden Nutzenbewertung von Clopidogrel werden tabellarisch aufbereitet und zusammenfassend dargestellt.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die ergänzende Nutzenbewertung einbezogen. Dies tritt ein, wenn die statistische Auswertung einen vordefinierten Anteil an Patienten nicht berücksichtigt. Nach den Methoden des IQWiG fließen Ergebnisse in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 %-Punkte der initial Eingeschlossenen als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [41]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann angemessen sein, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [42]. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Die Darstellung erfolgt endpunktspezifisch und für alle Vergleichsinterventionen der Kosten-Nutzen-Bewertung jeweils getrennt für die Bewertung

- a) bei Patienten mit symptomatischer PAVK und
- b) bei Patienten mit
  - 1. NSTEMI-AKS
  - 2. STEMI

Der Nutzen (oder ggf. Schaden) wird quantifiziert. Diese Daten bilden die Grundlage für die weitere gesundheitsökonomische Evaluation.

### **4.3 Bestimmung der Kosten**

#### **4.3.1 Ressourcenidentifikation**

Im Rahmen der Identifizierung des Ressourcenkonsums werden die relevanten Ressourcenkomponenten bestimmt, die bei der Behandlung der Erkrankung verbraucht werden.

Der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft folgend gehen in die Kostenbestimmung ein:



- direkte medizinische Kosten, die von der GKV getragen werden (erstattungsfähige Kosten)
- direkte medizinische und nicht medizinische Kosten in unmittelbarem Zusammenhang mit der hier betrachteten Erkrankung, die von Betroffenen bzw. Angehörigen selbst getragen werden müssen (nicht erstattungsfähige Kosten)

Die relevanten Kostenparameter sind in Tabelle 6 aufgeführt:

Tabelle 6: Ressourcenparameter aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft

<b>Kostenkategorie</b>	<b>Ressourcenkonsum</b>
Direkte erstattungsfähige medizinische Kosten	Ambulante Arztkontakte Prozeduren und Diagnostik Medikamente Heilmittel Hilfsmittel Krankenhausaufenthalte Rehabilitation Dienstleistungen
Direkte nicht erstattungsfähige medizinische Kosten	Zuzahlungen (inkl. Praxisgebühr) zu den o. g. medizinischen Leistungen und Selbstbehalte
Direkte nicht medizinische Kosten	Fahrtkosten Haushaltshilfen

Der Perspektive der Sozialversicherungsträger folgend gehen in die Kostenbestimmung ein:

- direkte medizinische Kosten, die von der GKV getragen werden (erstattungsfähige Kosten)
- Kosten bei anderen Sozialversicherungsträgern
- Transferzahlungen

Die relevanten Kostenparameter sind in Tabelle 7 aufgeführt:

Tabelle 7: Ressourcenparameter aus Perspektive der Sozialversicherungsträger

<b>Kostenkategorie</b>	<b>Ressourcenkonsum</b>
Kosten der GKV (direkte erstattungsfähige medizinische Kosten)	Ambulante Arztkontakte Prozeduren und Diagnostik Medikamente Heilmittel Hilfsmittel Krankenhausaufenthalte Rehabilitation Dienstleistungen
Kosten bei anderen Sozialversicherungsträgern	Rehabilitation Pflegeleistungen
Transferzahlungen	Rentenzahlungen Krankengeld

Sogenannte Cost-offsets zwischen Versorgungsbereichen bzw. Sozialversicherungsträgern (z. B. Einsparungen durch die Vermeidung von Myokardinfarkten bzw. Reinfarkten im Bereich der Rehabilitation) werden durch die dargestellte Erweiterung der Perspektive berücksichtigt.

Gesundheitskosten, die nicht im Zusammenhang mit der Zielkrankheit stehen, sog. nicht interventionsassoziierte Kosten (z. B. spätere Erkrankung in den geretteten Lebensjahren, die nicht auf die Intervention zurückzuführen sind), werden in der Basisfallanalyse nicht berücksichtigt. Da nur die Sekundärprophylaxe der PAVK auch für einen lebenslangen Zeithorizont durchgeführt wird, können für dieses Szenario diese nicht interventionsassoziierten zukünftigen Kosten, falls ermittelbar, in eine Sensitivitätsanalyse einbezogen werden.

#### **4.3.2 Mengenerfassung der Ressourcen**

Zur Erstellung des Mengengerüsts werden die Anwendungshäufigkeit, der Anteil der relevanten Patientenpopulation, der die jeweilige Leistung in Anspruch genommen hat, sowie die Dauer der Inanspruchnahme bestimmt.

Soweit sinnvoll und in Abhängigkeit von der Datenlage möglich, wird der Ressourcenverbrauch einzelner relevanter Kostenkomponenten (z. B. nicht erstattungsfähige Kosten) detailliert nach dem Micro-Costing-Ansatz erfasst. Sofern dies nicht möglich ist, erfolgt die Mengenerfassung des Ressourcenkonsums nach dem Macro-Costing.

### 4.3.3 Bewertung der Ressourceneinheiten

Die Bewertung der Ressourceneinheiten erfolgt aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft. Zusätzlich erfolgt die Bewertung auch aus der Perspektive weiterer relevanter Sozialversicherungsträger (z. B. GRV, Pflegeversicherung).

Zusätzlich werden die indirekten Kosten aufgrund von Produktivitätsausfällen berücksichtigt. Diese werden mithilfe des Humankapitalansatzes berechnet [43].

Die Opportunitätskosten der Versichertengemeinschaft der GKV werden durch regulierte und verhandelte Preise auf Gesundheitsmärkten repräsentiert. Grundlage der Bewertung sind daher die innerhalb der GKV geltenden aktuellen Gebührenordnungen, z. B. der EBM 2000plus für ambulante ärztliche Leistungen und der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog für stationäre Leistungen. Für die Bewertung von Rehabilitationsleistungen werden die nach Träger unterschiedlichen Vergütungssätze zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst.

Da Arzneimittel ambulant und stationär einer unterschiedlichen Vergütungssystematik unterliegen, kommt folgendes Vorgehen zur Anwendung: Im Bereich der stationären Versorgung sind die Arzneimittel in der Regel Teil der entsprechenden pauschalen Vergütung. Im ambulanten Bereich werden zunächst die Apothekenabgabepreise zur Grundlage genommen. Diese werden um den für alle Krankenkassen einheitlichen Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V reduziert. Spezifische Rabatte einzelner Krankenkassen können nicht abgebildet werden. Als Quelle zur Ermittlung der Arzneimittelpreise wird primär die Lauer-Taxe herangezogen.

Aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV werden Zuzahlungen sowie Selbstbehalte zu medizinischen Leistungen gesondert ausgewiesen.

Aus der Perspektive der Sozialversicherungsträger werden Zuzahlungen und Selbstbehalte als Kosten reduzierende Größen berücksichtigt.

Bei Preisdaten aus unterschiedlichen Zeitperioden, die in der Kosten-Nutzen-Bewertung genutzt werden, erfolgt eine Anpassung, sofern möglich, mithilfe von realen Preissteigerungsraten der entsprechenden Segmente der GKV-Ausgaben. Andernfalls wird die allgemeine Preissteigerungsrate (allgemeiner Verbraucherpreisindex) verwendet, die vom Statistischen Bundesamt herausgegeben wird [44]. Des Weiteren können Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Inflationsraten durchgeführt werden.

Um Kosten und Nutzen medizinischer Interventionen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, vergleichen zu können, wird analog zu der in den Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung beschriebenen Vorgehensweise eine Diskontierung durchgeführt [40]. In Anlehnung an die international geltenden langfristigen Kapitalmarktkosten [45] wird

eine Diskontierungsrate in Höhe von 3 % festgesetzt. Für die Nutzen- und für die Kostenseite werden identische Diskontierungsraten verwendet.

#### 4.3.4 Systematische Recherche nach Daten im Rahmen der Bestimmung der Kosten

Da in der Regel nicht alle relevanten Informationen im Rahmen einer einzigen Datenquelle erhoben werden, kann es notwendig sein, kostenbezogene Informationen aus einer Vielzahl von Quellen zu sammeln. Hierzu wird eine systematische Literaturrecherche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen oder anderen Studien mit Daten zum Ressourcenverbrauch in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Außerdem werden Recherchen und Abfragen nach weiteren Daten bei den Leistungserbringern und relevanten Kostenträgern vorgenommen.

Bei der Bestimmung der Kosten sollen Publikationen ab 2005 berücksichtigt werden, wobei die Daten zum Ressourcenverbrauch (Mengengerüst) bis maximal 2000 zurückreichen können. Administrative Daten (z. B. von Kostenträgern) dürfen nicht älter als fünf Jahre sein (2005). Um zum einen die aktuelle Versorgung abzubilden und zum anderen Veränderungen der Vergütung (insbesondere die veränderte Vergütung stationärer Leistungen auf Basis von Fallpauschalen) zu berücksichtigen, werden dabei die jeweils neuesten Daten einbezogen.

##### 4.3.4.1 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten

Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten bei Patienten mit symptomatischer PAVK (siehe Tabelle 8) und bei Patienten mit AKS (siehe Tabelle 9).

##### a) Symptomatische peripherer arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 8: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten symptomatische PAVK)

Einschlusskriterien	
EK1a	Patienten mit symptomatischer PAVK wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EK2a	Daten zu dem in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführten Ressourcenkonsum im Zusammenhang mit der TAH-Behandlung bei PAVK (inklusive der Kosten von vaskulären Folgeereignissen, z. B. Schlaganfall)
EK3a	Deutscher Versorgungskontext
EK4a	Bei Studien: Vollpublikation verfügbar
EK5a	Administrative Daten, Kostenstudien, gesundheitsökonomische Evaluationen inkl. systematischer Übersichten
EK6a	Kostendaten bzw. Publikationsdatum ab 2005 wie in Abschnitt 4.3.4 definiert

b) Akutes Koronarsyndrom

Tabelle 9: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten AKS)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EK1b	Patienten mit AKS wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EK2b	Daten zu dem in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführten Ressourcenkonsum im Zusammenhang mit der TAH-Behandlung beim AKS (inklusive der Kosten der Behandlung von kardiovaskulären Folgeereignissen, z. B. (Re-)Myokardinfarkt
EK3b	Deutscher Versorgungskontext
EK4b	Bei Studien: Vollpublikation verfügbar
EK5b	Administrative Daten, Kostenstudien, gesundheitsökonomische Evaluationen inkl. systematischer Übersichten
EK6b	Kostendaten bzw. Publikationsdatum ab 2005 wie in Abschnitt 4.3.4 definiert

#### 4.3.4.2 Informationsbeschaffung

##### 4.3.4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Zur Bestimmung der Kosten soll eine systematische Literaturrecherche nach Studien in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation), Health Economic Evaluations Database (HEED)

##### 4.3.4.2.2 Suche nach weiteren Daten

Zusätzlich zur Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Daten herangezogen werden:

- klinische Register (z. B. kardiologische Register)
- administrative Datenbanken (z. B. Daten von Kostenträgern oder Leistungserbringern sowie deren wissenschaftlichen Instituten)
- Surveys (z. B. Bundesgesundheitsurvey)
- Panels
- Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Daten der statistischen Ämter des Bundes und der Länder sowie des Robert Koch-Instituts

- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
- ausgewählte deutsche bzw. deutschsprachige Fachzeitschriften (z. B. Der Kardiologe, Kardiologie up2date)
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Zur Ergänzung der Daten aus diesen Quellen können ggf. im Rahmen der Identifikation des Ressourcenkonsums Expertenmeinungen, z. B. bei der Darstellung des realen Versorgungsgeschehens, berücksichtigt werden.

#### **4.3.4.3 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

#### **4.3.4.4 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Datenqualität bildet die Grundlage für die Auswahl der Daten zur Bestimmung der Kosten.

Aspekte der Bewertung der Datenqualität sind insbesondere:

- Objektivität
- Reliabilität
- Validität
- Vollständigkeit
- Repräsentativität

Die Operationalisierung dieser Aspekte erfolgt auf Grundlage der Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung [40] sowie des Arbeitspapiers Kostenbestimmung [43].

#### **4.3.5 Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung**

Die Kostendaten werden tabellarisch aufbereitet und zusammenfassend dargestellt. Die Darstellung erfolgt für alle Vergleichsinterventionen der gesundheitsökonomischen Evaluation. Die einzelnen Kostenparameter werden zusammengeführt und als Nettokosten pro Patient quantifiziert. Diese bilden die Grundlage für die weitere gesundheitsökonomische Evaluation.

#### **4.4 Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen**

Um die Konsequenzen der verschiedenen Interventionen hinsichtlich des Nutzens, Schadens sowie der anfallenden Kosten und die hierfür notwendigen Daten aus unterschiedlichen Quellen zusammenzuführen und im Anschluss diese Interventionen zu priorisieren, werden entscheidungsanalytische Modelle eingesetzt.

Die Modellierung erfolgt jeweils getrennt für den Zeitraum, für den Evidenz aus RCTs vorliegt (primäres Szenario), und für einen längerfristigen Zeitraum (sekundäres Szenario).

##### **4.4.1 Entscheidungsproblem**

Das im Rahmen der Modellierung betrachtete Entscheidungsproblem sowie relevante Einflussfaktoren werden im nachfolgenden Einflussdiagramm dargestellt. Das Einflussdiagramm stellt alle wichtigen Aspekte der modellierten Erkrankung sowie deren wechselseitige Beziehungen dar. Das Einflussdiagramm setzt allerdings keine kausalen Beziehungen voraus, sondern macht zunächst die Beziehungen zwischen den Faktoren erkennbar, ohne notwendigerweise stochastische Abhängigkeitsverhältnisse zwischen diesen zu berücksichtigen [46].

Das betrachtete Entscheidungsproblem (dargestellt durch einen Entscheidungsknoten) ist die Wahl zwischen den verschiedenen im Abschnitt 4.1.2 dargestellten Thrombozytenaggregationshemmern. Maßgeblich für die Beurteilung des Nutzens oder Schadens sind die Wirkungen der TAH-Therapie auf patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Analog der Definition in den Allgemeinen Methoden des IQWiG werden mit dem Begriff „Nutzen“ kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte bezeichnet [37]. Die weiteren Wirkungen der TAH-Therapie können positive oder negative Effekte auf weitere (nicht patientenrelevante) Endpunkte (z. B. leichte Blutbildveränderungen) umfassen. Diese können sowohl die Kosten direkt als auch die Notwendigkeit weiterer Therapien beeinflussen. Ein wichtiger Einflussfaktor sind Patientencharakteristika, die sowohl die TAH-Therapie (z. B. Dosierung), die Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte, die weiteren Wirkungen als auch die Kosten beeinflussen können. Die Kosten sind daher eine Funktion aller dargestellten Komponenten des Einflussdiagramms.

a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

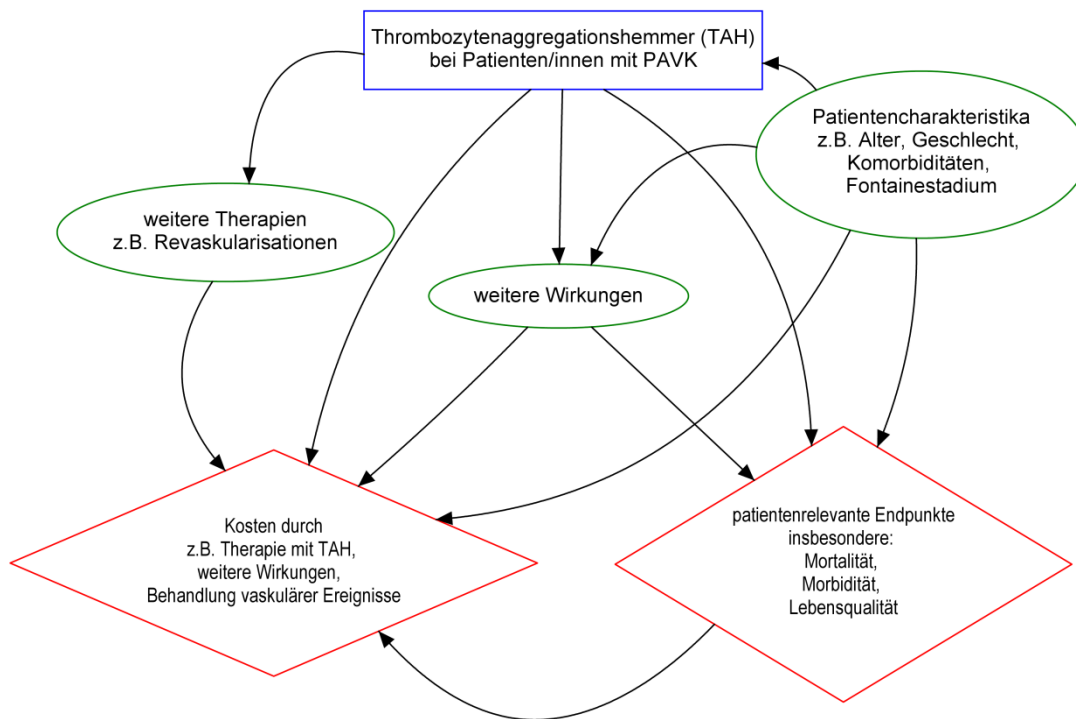


Abbildung 1: Einflussdiagramm zum entscheidungsanalytischen Modell symptomatische PAVK



### Akutes Koronarsyndrom

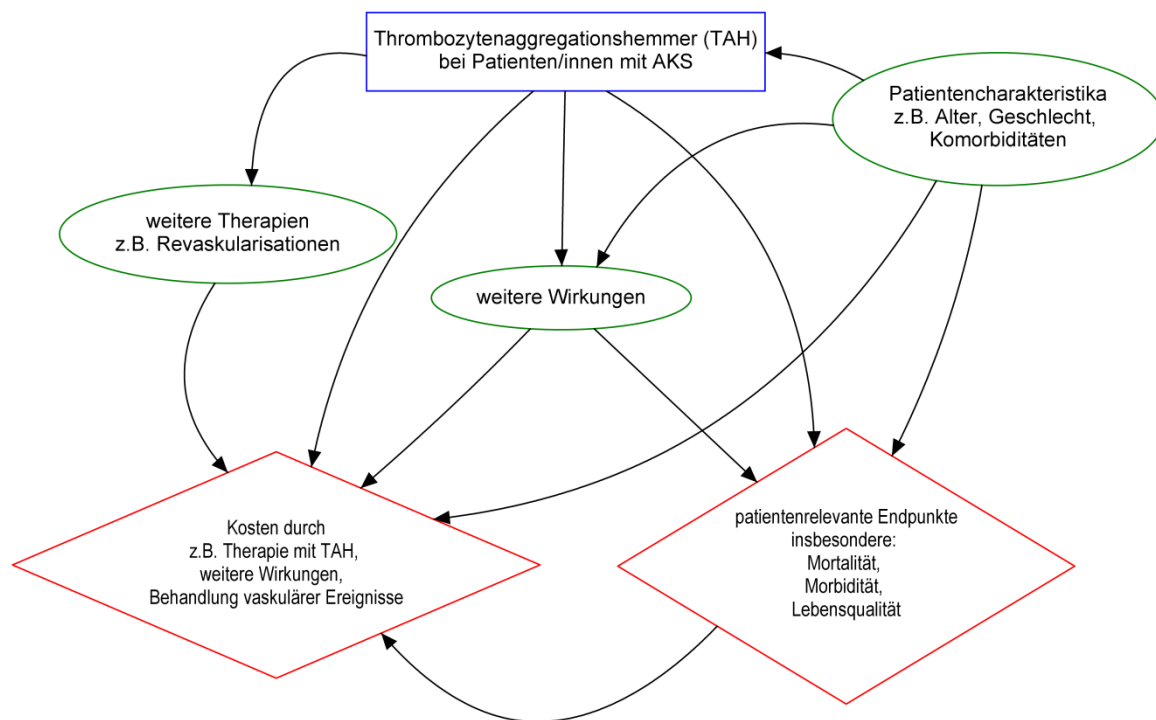


Abbildung 2: Einflussdiagramm zum entscheidungsanalytischen Modell AKS

#### 4.4.2 Modellierungstechnik

Die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik erfolgt grundsätzlich nicht im Voraus, sondern sollte insbesondere in Abhängigkeit von den Erfordernissen der zu betrachtenden Erkrankung und den sich daraus ergebenden Anforderungen an die Modellstruktur erfolgen. Aufgrund der Besonderheiten der Erkrankung (chronische Erkrankung bei PAVK; wiederholtes Auftreten der Ereignisse, Zeitabhängigkeit der Parameter) kämen sowohl Markov-Modelle als auch Einzelereignissimulationsmodelle bei der angestrebten Modellierung infrage. In der bisherigen Hintergrundrecherche zu diesem Berichtsplan wurden jedoch keine Quellen gefunden, in denen individuelle patientenbezogene Daten zur Verfügung stünden. Aus diesem Grund wird bei der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung für die Indikation PAVK ein Markov-Modell und für die Indikationen NSTEMI-AKS und STEMI jeweils ein Entscheidungsbaum zur Modellierung der Kosten und Effekte verschiedener Interventionen verwendet werden.

#### 4.4.3 Systematische Recherche nach weiteren Daten

Zur Erstellung eines entscheidungsanalytischen Modells sowie zur Durchführung der Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgen systematische Recherchen nach Studien und weiteren Daten. Hierzu gehört zum einen eine systematische Recherche nach epidemiologischen

Daten, mit denen das Modell bzw. die Ausgaben-Einfluss-Analyse gespeist werden können. Zum anderen erfolgt auch eine systematische Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien, um das vom IQWiG erstellte Modell mit anderen, schon vorhandenen Modellen abgleichen zu können, insbesondere mit gesundheitsökonomischen Evaluationen, die in Deutschland bzw. einem vergleichbaren Kontext (Österreich, Schweiz, Niederlande, Belgien, Frankreich) durchgeführt wurden.

Das im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung erstellte Modell soll mit aktuellen epidemiologischen Daten gespeist werden. Es ist davon auszugehen, dass Publikationen ab dem Jahr 2005 diese Anforderung erfüllen. Für die Erstellung des Modells (der Modellstruktur) können auch Modelle aus einem früheren Zeitraum ab 2000 berücksichtigt werden.

#### **4.4.4 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von epidemiologischen Daten**

Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für den Einschluss von epidemiologischen Daten bei der Erstellung des Modells bei Patienten mit symptomatischer PAVK (siehe Tabelle 10) und bei Patienten mit AKS (siehe Tabelle 11).

##### a) Symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Tabelle 10: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Epidemiologie symptomatische PAVK)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EEp1a	Patienten mit symptomatischer PAVK wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EEp2a	Daten zur Epidemiologie der symptomatischen PAVK (u. a. Prävalenz, Inzidenz der Erkrankung, relevante Folgeereignisse sowie Mortalität)
EEp3a	Daten zu Bevölkerung in Deutschland
EEp4a	Bei Studien: Vollpublikation verfügbar
EEp5a	Administrative Daten, epidemiologische Studien
EEp6a	Daten bzw. Publikationsjahr ab 2005

b) Akutes Koronarsyndrom

Tabelle 11: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Epidemiologie AKS)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EEp1b	Patienten mit AKS wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
EEp2b	Daten zur Epidemiologie des AKS (u. a. Prävalenz, Inzidenz der Erkrankung, relevante Folgeereignisse sowie Mortalität)
EEp3b	Daten zu Bevölkerung in Deutschland
EEp4b	Bei Studien: Vollpublikation verfügbar
EEp5b	Administrative Daten, epidemiologische Studien
EEp6b	Daten bzw. Publikationsjahr ab 2005

#### 4.4.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Evaluationen

Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Studien zur Validierung des Modells bei Patienten mit symptomatischer PAVK (siehe Tabelle 12) und bei Patienten mit AKS (siehe Tabelle 13).

a) Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 12: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (gesundheitsökonomische Evaluationen symptomatische PAVK)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EGö1a	Patienten mit vaskulären Erkrankungen
EGö2a	Intervention: Behandlung mit TAH
EGö3a	Vollpublikation verfügbar
EGö4a	Vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen, systematische Übersichten
EGö5a	Publikationsdatum ab 2000

b) Akutes Koronarsyndrom

Tabelle 13: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (gesundheitsökonomische Evaluationen AKS)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EGö1b	Patienten mit KHK
EGö2b	Intervention: Behandlung mit TAH
EGö3b	Vollpublikation verfügbar
EGö4b	Vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen, systematische Übersichten
EGöb	Publikationsdatum ab 2000

Weiterhin werden Studien ohne entscheidungsanalytisches Modell oder aus einem mit Deutschland nicht vergleichbaren Kontext (siehe Abschnitt 4.4.3) im Rahmen der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

#### **4.4.5.1 Informationsbeschaffung weiterer Daten**

##### **4.4.5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die Suche nach weiteren modellrelevanten epidemiologischen Daten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), , Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation)

Die Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen bzw. entscheidungsanalytischen Modellen wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), , Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation), Health Economic Evaluations Database (HEED)

##### **4.4.5.1.2 Suche nach weiteren Daten**

Zusätzlich zur Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Daten herangezogen werden:

- klinische Register (z. B. kardiologische Register)

- administrative Datenbanken (z. B. Daten von Kostenträgern oder Leistungserbringern sowie deren wissenschaftlichen Instituten)
- Surveys (z. B. Bundesgesundheitsurvey)
- Panels
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Daten der statistischen Ämter des Bundes und der Länder sowie des Robert Koch-Instituts
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
- ausgewählte deutsche und deutschsprachige Fachzeitschriften (z. B. Der Kardiologe, Kardiologie up2date)
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Insbesondere bei der Erstellung des Modells (z. B. des Einflussdiagramms, der Modellstruktur) können ergänzende Expertenmeinungen hilfreich sein.

#### **4.4.5.2 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

#### **4.4.6 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Datenqualität bildet die Grundlage für die Auswahl der Daten zur Bestimmung der Kosten.

Aspekte der Bewertung der Datenqualität sind insbesondere:

- Objektivität
- Reliabilität
- Validität
- Vollständigkeit
- Repräsentativität

Die Operationalisierung dieser Aspekte erfolgt auf Grundlage der Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung [40] sowie der Arbeitspapiere Kostenbestimmung [43] und Modellierung [46].

#### **4.4.7 Subgruppenmerkmale**

Prinzipiell ist es möglich, die Ergebnisse auf potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, die die Effekte beeinflussen, zu untersuchen. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Besonderheiten der Behandlungen sein.

In der Nutzenbewertung A04-01A haben sich bei der PAVK weder Belege noch Hinweise ergeben, dass sich die Ergebnisse für Subgruppen von denen des gesamten Kollektivs unterscheiden. Nach der Nutzenbewertung A04-01B liegen beim NSTEMI-AKS Hinweise dafür vor, dass Frauen und Patienten ab 65 Jahre und älter eine geringere Risikoreduktion vaskulärer Ereignisse erfahren. Raucher hingegen haben beim NSTEMI-AKS für vaskuläre Ereignisse eine höhere Risikoreduktion. Für den STEMI zeigen sich keine subgruppenspezifischen Unterschiede.

Aufgrund der nur durch Hinweise gestützten Datenlage wird im vorliegenden Bericht auf eine subgruppenspezifische Untersuchung verzichtet.

#### **4.4.8 Gesamtdarstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung**

Zur Konstruktion der Effizienzgrenze werden alle Interventionen in ein Koordinatensystem eingetragen:

- Auf der vertikalen Achse (y-Achse) wird der Nutzen (oder ggf. Schaden) abgetragen. Der Nutzen wird dabei über approximativ kardinal skalierte Effektmaße dargestellt, die als solche vorliegen, z. B. Ereignisraten, oder durch logarithmische Transformation, von z. B. Odds Ratios, in die Nutzenskala übertragen. Die Darstellung der Effizienzgrenzen erfolgt über absolute und relative Effektmaße.
- Auf der horizontalen Achse (x-Achse) werden die ermittelten gesamten Nettokosten pro Patient abgetragen.

Im ersten Schritt wird für jeden betrachteten Endpunkt eine separate Effizienzgrenze erstellt. Dem Entscheidungsträger werden die separaten Effizienzgrenzen zur Verfügung gestellt. Anschließend werden die Endpunkte Gesamtmortalität, (Re-)Myokardinfarkt und schwerwiegende Blutungen in Anlehnung an die Vorgehensweise bei kombinierten Endpunkten zusammenfassend dargestellt. Demgegenüber werden die Ergebnisse zu den nicht schwerwiegenden Blutungen separat dargestellt, da diese im Rahmen der betrachteten Krankheitsbilder einen anderen Stellenwert haben.

In zweiten Schritt wird der zu empfehlende Höchstbetrag kalkulatorisch aus den drei „indikationsspezifischen“ Höchstbeträgen ermittelt auf Basis der Prävalenz der Erkrankungen bzw. der Verordnungszahlen (für Clopidogrel) und mit einem Maximum und Minimum ausgewiesen.

#### 4.4.9 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden bei den verschiedenen Schritten der gesundheitsökonomischen Evaluation Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Im Rahmen der **Ergänzung der Nutzenbewertung** sind strukturelle Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die in Abschnitt 4.2.6 beschriebene Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen **Modellierung** werden im ersten Schritt deterministische univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen insbesondere für folgende Parameter durchgeführt:

- Therapiedauer (insbesondere bei AKS)
- Effektschätzer
- relevante Kostenkomponenten
- nicht interventionsassoziierte zukünftige Kosten (bei symptomatischer PAVK)
- zugrundeliegende epidemiologische Daten
- Diskontierungsraten von 0 % und 5 %

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analysen werden sowohl tabellarisch als auch in einem Tornadodiagramm dargestellt, in dem die entsprechenden Inputparameter-spannweiten den Ergebnisspannweiten gegenübergestellt werden.

Im zweiten Schritt werden probabilistische Sensitivitätsanalysen für diejenigen Parameter durchgeführt, die bei den deterministischen Sensitivitätsanalysen den größten Einfluss auf das Ergebnis gezeigt haben.

Ergänzend werden, sofern erforderlich, strukturelle Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss einer Variierung der strukturellen Annahmen aufzudecken.

#### **4.4.10 Darstellung der Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse**

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Szenarien. Die Ergebnisse werden als Wertebereich (Minimum und Maximum) präsentiert. Des Weiteren werden sowohl der Gesamtbetrag als auch der Anteil an den Jahresausgaben ausgewiesen.

#### **4.5 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung bzw. Änderung der Regelung durch den G-BA im Projektverlauf**

Sofern sich im Projektverlauf eine Einschränkung oder Widerrufung der Zulassung der zu bewertenden Interventionen ergeben, wird die Kosten-Nutzen-Bewertung gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Diese Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen der zu bewertenden Interventionen in der Regelung durch den G-BA ergeben, insbesondere durch die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe, wird die Kosten-Nutzen-Bewertung modifiziert.



## 5 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht; Auftrag A04-01A [online]. 30.06.2006 [Zugriff: 17.05.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 10). URL: [http://www.iqwig.de/download/A04-01A\\_Abschlussbericht\\_Clopidogrel\\_versus\\_ASS\\_in\\_der\\_Sekundaerprophylaxe.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A04-01B [online]. 18.05.2010 [Zugriff: 02.06.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 43). URL: [http://www.iqwig.de/download/A04-01B\\_AB\\_Clopidogrel\\_plus\\_ASS\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb. Iscover 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 19.01.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Sanofi-Aventis. Plavix 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 19.01.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Abs. 1 Satz 6 und Abs. 3 SGB V) sowie Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr [online]. 01.12.2010 [Zugriff: 07.02.2011]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-222/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkung-2010-12-01.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom. Bundesanzeiger 2010; 63(20): 501
7. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) [online]. 27.04.2009 [Zugriff: 09.02.2011]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003\\_S3\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_peripheren\\_arteriellen\\_Verschlusskrankheit\\_PAVK\\_03-2009\\_05-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschlusskrankheit_PAVK_03-2009_05-2012.pdf).
8. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A et al. Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 351-357.

9. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, Von Stritzky B, Tepohl G et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006; 27(14): 1743-1749.
10. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172(1): 95-105.
11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): e1-e157.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110(9): e82-e292.
13. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians; 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117(2): 296-329.
14. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.
15. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische KHK; Kurzfassung; Version 1.8 [online]. 04.2008 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/nvl-004k.pdf>.

16. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiologie* 2004; 93(1): 72-90.
17. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 2: akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiologie* 2004; 93(4): 324-341.
18. 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.
19. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.
20. Allenberg JR, Trampisch HJ, Darius H, Lange S, Haberl R, Von Stritzky B et al. Prävalenz, Komorbidität und Behandlungsintensität der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Hausarztpraxis: Ergebnisse der getABI-Studie. *Gefäßchirurgie* 2004; 9: 166-171.
21. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 2004; 33(4): 183-189.
22. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A et al. Prevalence of peripheral arterial disease: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(4): 279-285.
23. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 959-969.
24. Kuch B, Heier M, von Scheidt W, Kling B, Hoermann A, Meisinger C. 20-year trends in clinical characteristics, therapy and short-term prognosis in acute myocardial infarction according to presenting electrocardiogram: the MONICA/KORA AMI Registry (1985-2004). *J Intern Med* 2008; 264(3): 254-264.
25. Leschke M. Akutes Koronarsyndrom. *Kliniker* 2005; 34(4): 90.
26. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3): 495-503.
27. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26(1): 18-26.

28. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A.
29. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.
30. Robert Koch-Institut. Krankheitskosten. Berlin: RKI; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 48). URL: [http://www.rki.de/cln\\_160/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Krankheitskosten,templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Krankheitskosten.pdf](http://www.rki.de/cln_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Krankheitskosten,templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Krankheitskosten.pdf).
31. Holler D, Claes C, Von der Schulenburg JM. Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease: the German perspective. *Vasa* 2004; 33(3): 145-153.
32. Brüggenjürgen B, Rupprecht HJ, Willich SN, Spannagl M, Ehlken B, Smala A et al. Cost of atherothrombotic diseases - myocardial infarction, ischaemic stroke and peripheral arterial occlusive disease - in Germany. *J Public Health* 2005; 13(4): 216-224.
33. Friedel H, Delges A, Clouth J, Trautvetter DT. Expenditures of the German statutory health insurance system for patients suffering from acute coronary syndrome and treated with percutaneous coronary intervention. *Eur J Health Econ* 2010; 11(5): 449-455.
34. Robert Koch-Institut. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Berlin: RKI; 2006. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 33). URL: [http://www.rki.de/cln\\_160/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/herzkrankheit,templateId=raw.property=publicationFile.pdf/herzkrankheit.pdf](http://www.rki.de/cln_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/herzkrankheit,templateId=raw.property=publicationFile.pdf/herzkrankheit.pdf).
35. Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt. Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre in 1.000 Jahren für Deutschland; Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, Ausfallart, ICD10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 01.06.2010 [Zugriff: 01.06.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren

- arteriellen Verschlusskrankheit [online]. 17.12.2009 [Zugriff: 15.12.2010]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1077/2009-12-17-IQWiG-DMP-Clopidogrel.pdf>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
38. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278.
39. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(1): 91-98.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 26.02.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Methodik\\_fuer\\_die\\_Bewertung\\_von\\_Verhaeltnissen\\_zwischen\\_Kosten\\_und\\_Nutzen.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf).
41. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
42. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier Kostenbestimmung: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\\_Kostenbestimmung\\_v\\_1\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Kostenbestimmung_v_1_0.pdf).
44. Statistisches Bundesamt. Verbraucherpreisindex für Deutschland: lange Reihen ab 1948 [online]. 2011 [Zugriff: 13.01.2011]. URL: <https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1026548>.
45. Desroches B, Francis M. World real interest rates: a global savings and investment perspective [online]. 03.2007 [Zugriff: 18.05.2010]. (Bank of Canada Working Paper; Band 2007-16). URL: <http://www.bank-banque-canada.ca/en/res/wp/2007/wp07-16.pdf>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier Modellierung: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\\_Modellierung\\_v\\_1\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Modellierung_v_1_0.pdf).