

Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: V16-03
Version: 1.0
Stand: 29.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.11.2016

Interne Auftragsnummer:

V16-03

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 11.09.2017 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 01.09.2017 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.10.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Art, Julia; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bestehorn, Kurt; Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V.	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Büchner, Julia; AstraZeneca GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Neumann, Franz-Josef; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Nowak, Bern; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Richardt, Gert; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Sauerbruch, Tilman; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Schlitt, Axel; Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Smetak, Norbert; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
von Stritzky, Berndt; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Groth, Sylvia	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – AstraZeneca GmbH.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR), Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e. V. (AWMF)	A 17
A.1.3 – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	A 25
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 29
A.2.1 – Groth, Sylvia	A 29

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – AstraZeneca GmbH

Autoren:

- Büchner, Julia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

Wedel, 09. Oktober 2017

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

Stellungnahme zum Vorbericht <V 16-03>

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Bewertung): Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit

(Auftrag: V16-03; Version: 1.0; Stand: 01.09.2017)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die AstraZeneca GmbH möchte zum oben aufgeführten Vorbericht des IQWiG wie folgt Stellung nehmen:

A. Vorbemerkung

AstraZeneca erkennt die umfassende vorläufige Umsetzung des Berichtplans des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit dem Ziel, aktuelle, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren und zu kennzeichnen, die für die Versorgung von Patienten in einem DMP Koronare Herzkrankheit (KHK) relevant sind, ausdrücklich an.

Ziel der vorliegenden Stellungnahme ist es, die durch das IQWiG identifizierten Kernaussagen zum Aktualisierungsbedarf einzelner versorgungsrelevanter Aspekte von Patienten mit KHK zu kommentieren und Vorschläge für Ergänzungen zum Aktualisierungsbedarf des bestehenden DMP KHK basierend auf den aktuellsten Leitlinienvorgaben zu unterbreiten. Um im Rahmen des DMP KHK Patienten noch umfassender und zielgerichteter behandeln zu können, ist es aus Sicht von AstraZeneca wichtig, dass die in Leitlinien enthaltenen Empfehlungen in ihrer Gesamtheit und Aktualität auch bei der Überarbeitung des DMP KHK und den vorangehenden Leitlinienrecherchen des IQWiG Eingang finden.

B. Stellungnahme

a) Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

In seinem Vorbericht bewertet das IQWiG nicht direkt Studien, sondern evidenzbasierte Leitlinien, deren Empfehlungen sich auf die Ergebnisse aus klinischen Studien beziehen. Ziel des vorliegenden IQWiG-Berichts ist es, aktuelle Leitlinienempfehlungen im Bereich KHK umfassend abzubilden und diese im Hinblick auf die Aktualisierung des DMP KHK zu bewerten um daraus Aktualisierungsempfehlungen für das DMP KHK abzuleiten.

AstraZeneca möchte im Folgenden auf die in Abschnitt 4.2.4.2 enthaltenen Ausführungen des IQWiG zur medikamentösen Therapie, und speziell auf die im Abschnitt 4.2.4.2.1.1 zur Thrombozytenaggregationshemmung aufgeführten Bewertungen des IQWiG, eingehen.

Inhalt der aktuellen DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL) zum Versorgungsaspekt „Thrombozytenaggregationshemmer“

Derzeit beschränken sich die Anforderungen der DMP-A-RL zur KHK im Bereich der medikamentösen Therapie auf die Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einem P2Y12-Rezeptorantagonisten nach einem akuten Koronarsyndrom, bis zu einem Jahr – gefolgt von einer Dauertherapie mit ASS (vergleiche hierzu S. 52 DMP-A-RL) (G-BA, 2017). Die bislang in der DMP-A-RL KHK fehlenden Empfehlungen für eine fortzuführende Therapie nach 12 Monaten, bei Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte und mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines erneuten atherothrombotischen Ereignisses, spiegeln aus Sicht von AstraZeneca nicht den aktuellen Stand der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und die in Leitlinien vorhandenen Empfehlungen wieder.

Gerade bei einer chronisch progredienten Erkrankung wie der KHK besteht die Notwendigkeit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie, welche sowohl das akute als auch das langfristige Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt. Entsprechende Anforderungen der DMP-A-RL zur medikamentösen Therapie sollten im Hinblick auf das akute und langfristige Risiko demzufolge auch dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse, unter Einbeziehung von Empfehlungen aus aktuellen evidenzbasierten Leitlinien, entsprechen.

Langfristiges Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse nach einem initialen Myokardinfarkt

Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte weisen ein erhöhtes Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Folgeereignis auf (Libby et al., 2005; Stone et al., 2011; Jernberg et al., 2015). Dieses Risiko ist innerhalb des ersten Jahres nach dem MI besonders hoch (Stone et al., 2011). Aber auch in den weiteren Jahren nach einem MI sind die betroffenen Patienten bezüglich schwerwiegender Folgeereignisse (MI, Schlaganfall) oder (kardiovaskulärer) Tod stark gefährdet (Witt, et al., 2005; Nakamura, et al., 2010; Nakatani, et al., 2013; Kikkert, et al., 2014). Dies wird durch verschiedene Untersuchungen belegt:

- Eine Langzeitstudie aus Großbritannien und Belgien (GRACE-Studie) zeigte, dass innerhalb von fünf Jahren nach dem initialen MI jeder fünfte Patient stirbt (Fox, et al., 2010).
- Auch die Ergebnisse aus dem APOLLO-Studienprogramm, einer großangelegten Vier-Länder-Analyse mit 140.000 Myokardinfarkt-Überlebenden aus Schweden, Großbritannien,

Frankreich und den USA, bestätigen das langfristig hohe Risiko nach einem initialen MI. Basierend auf einer Publikation zu den schwedischen Daten des Studienprogramms (N=108.315 Patienten mit MI) erleiden 20 % der Patienten (1 von 5), bei denen im ersten Jahr nach ihrem MI keine weiteren Ereignisse auftraten, innerhalb der nächsten 3 Jahre ein schwerwiegendes Folgeereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Eine spezifische Analyse bei Hochrisiko-Patienten zeigte sogar ein noch stärker erhöhtes Risiko konsistent über alle vier Länder (Jernberg, et al., 2015; Rapsomaniki, 2016).

- Weitere Studien, wie z.B. die PROSPECT-Studie, zeigen ebenfalls, dass das Risiko für Folgeereignisse nach MI (ACS/STEMI mit initialer perkutaner Koronarintervention (PCI)) langfristig hoch bleibt. Auch nach dem ersten Jahr nach ACS/MI steigt die kumulative Inzidenzrate kardiovaskulärer Folgeereignisse/Reinfarkte über die Zeit weiter linear an (Bonaca, et al., 2017; Kikkert, et al., 2014; Stone, et al., 2011).

Vor dem Hintergrund der oben dargelegten Erwägungen zum Langzeitrisiko sowie der aktuell verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten, dieses Langzeitrisiko zu senken, möchte AstraZeneca konkret auf die vom IQWiG aufgeführten Bewertung innerhalb der vorliegenden Leitliniensynopse, unter Bezugnahme auf die jeweiligen Abschnitte des vorläufigen Berichts, folgende Ausführungen machen:

Ad 4.2.4.2, medikamentöse Therapie (speziell 4.2.4.2.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer (V1.5.2.1.1))

AstraZeneca nimmt den Hinweis des IQWiG bzgl. neuer Erkenntnisse aus der Dossierbewertung A16-15 (Juli 2016) für die duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit Ticagrelor 60 mg und ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit besonderem Risikoprofil zustimmend zur Kenntnis (vergl. S. 58, Tabelle 24, Bezeichnung der Extraktionstabelle in Abschnitt A3.4.4.2.1.1.2: „V1.5.2.1.1/T2 – K3 (Indikation DAPT)). Des Weiteren ist in diesem Zusammenhang die vom IQWiG korrekt identifizierte allgemeine Empfehlung V1.5.2.1.1/T1-K2 (bzgl. verkürzter / verlängerter DAPT; vgl. Tabelle 23, S.56) von besonderer Relevanz. Dazu sei angemerkt -wir kommen später noch einmal darauf zurück-, dass die der Dossierbewertung A16-15 zu Grunde liegenden PEGASUS-Studienergebnisse zu Ticagrelor 60 mg aus objektiven Gründen (Zeitraum der für diesen Vorbericht erfolgten Leitlinien-Recherche: Nov-Dez 2016; Zulassung des erweiterten Anwendungsgebiets von Ticagrelor im Februar 2016 [EMA] bzw. September 2015 [FDA]) vorerst nur in

zwei jüngeren der vom IQWiG in seinem Vorbericht hierzu referenzierten Leitlinien erstmals zur Kenntnis genommen werden konnten (ACC 2016/Levine 2016; DEGAM 2016), und somit insgesamt noch gar nicht hinreichend adäquat mit der allgemeinen Empfehlung V1.5.2.1.1/T1-K2 abgebildet sein können.

Dennoch ist es aus Sicht von AstraZeneca nicht nachzuvollziehen warum das IQWiG allein hieraus keinen Aktualisierungsbedarf für das DMP-A-RL, namentlich zur empfohlenen Therapiedauer nach MI in der Vorgeschichte, ableitet oder doch wenigstens zur Diskussion stellt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der G-BA der DAPT-Therapie bestehend aus Ticagrelor 60 mg (in Kombination mit ASS) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses- einen Zusatznutzen im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie, basierend auf den Ergebnissen der PEGASUS-TIMI 54 Studie, bescheinigt hat (G-BA, 2016).

Bei der PEGASUS-TIMI 54-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die in 31 Ländern bzw. 1.161 Studienzentren und mit mehr als 21.000 eingeschlossenen Patienten durchgeführt wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme Ticagrelor 60 mg, Ticagrelor 90 mg und Placebo randomisiert. In allen Behandlungsarmen erhielten die Patienten als Basistherapie ASS mit einer Dosierung von 75 bis 150 mg/Tag. Die mediane Beobachtungsdauer betrug ca. 33 Monate.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie für die zulassungskonform behandelte Patientenpopulation werden im Folgenden noch einmal zusammenfassend, und für den Vergleich der Behandlungsarme Ticagrelor 60 mg vs. Placebo (jeweils in Kombination mit ASS), dargestellt¹:

- Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“. Die Mortalität wurde durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 20 % reduziert. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 5,4 % der Patienten, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 4,4 % der Patienten verstarben (G-BA, 2016; Dellborg, et al., 2017).
- Es zeigte sich zudem ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod“. Die

¹ Siehe *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ticagrelor (Brilique® 60 mg Filmtabletten), Modul 4A* (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1424/2016-03-16_Modul4A_Ticagrelor.pdf); sowie Dellborg, et al., 2017

kardiovaskuläre Mortalität konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 29 % reduziert werden. Unter ASS-Monotherapie starben nach 36 Monaten 3,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, während unter Ticagrelor 60 mg + ASS im gleichen Zeitraum nur 2,6 % der Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstarben (G-BA, 2016; Dellborg, et al., 2017).

- Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie bezüglich des Endpunkts „Myokardinfarkt“. Das Risiko für einen Myokardinfarkt konnte durch die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg + ASS um 17 % reduziert werden. Nach 36 Monaten ereignete sich bei 5,6 % der Patienten unter ASS-Monotherapie ein Myokardinfarkt, während dies nur bei 4,8 % der Patienten unter Ticagrelor 60 mg + ASS der Fall war (G-BA, 2016; Dellborg, et al., 2017).
- Blutungen gemäß TIMI-Definition traten unter Ticagrelor 60 mg + ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie statistisch signifikant häufiger auf. „Schwere Blutungen (TIMI)“ ereigneten sich selten (Ticagrelor 60 mg + ASS: 94 von 5.322 Patienten (2,5 %); ASS-Monotherapie: 43 von 5.331 Patienten (1,1 %)). Dies entspricht einer Differenz von 1,4 % über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren, bzw. rechnerisch 0,47 % pro Jahr. Die meisten Patienten mit schweren Blutungen (circa 60 %) setzten die Studienbehandlung trotz dieses Ereignisses fort. Die schwerwiegendsten Blutungsereignisse, tödliche und intrakranielle Blutungen, waren sehr selten und mit Ticagrelor 60 mg + ASS und ASS-Monotherapie vergleichbar häufig. Trotz des erhöhten Blutungsrisikos unter Ticagrelor 60 mg + ASS war die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Dellborg, et al., 2017; AstraZeneca, 2016).

Der G-BA kommt in seinen Tragenden Gründen zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Folgeereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer ASS Monotherapie, ergibt - in der Gesamtabwägung begründet durch den Vorteil bei der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (G-BA, 2016).

Unter 4.2.4.2 (Medikamentöse Therapie) des vorliegenden IQWiG-Berichts zitiert das IQWiG die in Abschnitt 1.5.2 der DMP-A-RL KHK aufgeführten Therapieziele einer medikamentösen Behandlung der KHK, welche explizit das Ziel der **„Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und der Gesamtsterblichkeit“** einschließen (vergl. im Übrigen auch Abschnitt 1.3 im DMP-A-RL KHK).

Im Weiteren zitiert das IQWiG die Aussage des DMP, dass vorrangig Medikamente zur Behandlung der KHK verwendet werden sollen, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der genannten Therapieziele in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen wurden (vergl. DMP-A-RL KHK).

Der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bereits festgestellte Zusatznutzen einer DAPT bestehend aus Ticagrelor 60 mg plus ASS bei Patienten mit MI in der Vorgeschichte (> 1 Jahr zurückliegend) und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (d.h. in der Regel als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat[ADP]-Rezeptorinhibitoren, jeweils plus ASS; vgl. Fachinformation Brilique®), bestätigt vor dem Hintergrund der oben genannten Therapieziele die besondere Zweckmäßigkeit einer solchen längerfristigen Therapie bei den adressierten Hochrisikopatienten. Aus Sicht von AstraZeneca muss sich dieser neue, allgemein - und insbesondere vom G-BA - anerkannte wissenschaftliche Kenntnisstand künftig auch in der DMP-A-RL KHK widerspiegeln:

Bislang heißt es in der DMP-A-RL KHK: „Eine Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und einem P2Y12-Rezeptorantagonisten ist nach einem akuten Koronarsyndrom, bis zu einem Jahr indiziert – gefolgt von einer Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure.“ (vgl. hierzu S. 52 DMP-A-RL KHK, Abschnitt 4.2.4.2.1.1) (G-BA, 2017). Ohne die oben erwähnte allgemeine -in der DMP-A-RL KHK bislang jedoch nicht adressierte- Empfehlung V1.5.2.1.1/T1-K2 (bzgl. verkürzter / verlängerter DAPT; vgl. Tabelle23, S.56) grundsätzlich in Frage stellen zu wollen, gehen die auf PEGASUS basierenden neuen Erkenntnisse zu Ticagrelor 60 mg insofern über die in jener Empfehlung adressierte *individuelle* Risikoabwägung bei der Entscheidung über die Therapiedauer deutlich hinaus, als sie eine klar beschreibbare Population von Hochrisikopatienten betreffen, über welche im Übrigen das erweiterte Anwendungsgebiet von Ticagrelor auch zulassungsseitig definiert worden ist. Es handelt sich somit um eine gut abgrenzbare und gleichzeitig versorgungsrelevante Gruppe von Patienten, bei denen nach der initialen einjährigen DAPT eine Anschlussbehandlung mit Ticagrelor 60 mg (plus ASS) *regelmäßig* in Erwägung zu ziehen ist.

Entsprechend muss aus Sicht von AstraZeneca ein Änderungsbedarf hinsichtlich ebenjener Hochrisikogruppe, insbesondere unter dem Aspekt der fortzuführenden Therapie über ein Jahr hinaus, im vorliegenden IQWiG-Bericht wenigstens angesprochen und zur Diskussion gestellt werden. Andernfalls stünde der Bericht im Widerspruch zum aktuellen Stand der wissenschaftlichen Evidenz und im Übrigen auch zu aktuelleren Leitlinienempfehlungen. Auf die aktuellen Leitlinienempfehlungen wird im Folgenden eingegangen.

b) Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Auch die internationalen Leitlinien befassen sich explizit mit dem Thema Sekundärprävention und geben konkrete Empfehlungen hinsichtlich der medikamentösen Therapie. Dabei wird neben Fragen der Indikation und der Wirkstoffauswahl insbesondere auch die Frage der Therapiedauer einer DAPT in sämtlichen maßgeblichen Leitlinien separat diskutiert und mit eigenen Empfehlungen versehen.

Die für den vorliegenden Vorbericht vom IQWiG herauskristallisierte und zusammengefasste Empfehlung V1.5.2.1.1/T1-K2 (bzgl. verkürzter / verlängerter DAPT; vgl. Tabelle 23, S.56), basierend auf 12 verschiedenen Leitlinien, spiegelt dies wider. Da jedoch die Leitlinien-Recherche des IQWiG für den vorliegenden Bericht bereits im November/Dezember 2016 durchgeführt wurde, haben mittlerweile publizierte *aktualisierte* Versionen der vom IQWiG grundsätzlich eingeschlossenen Leitlinien (namentlich die ESC-Leitlinien „Focused Update on DAPT“, sowie „AMI-STEMI“) noch nicht Eingang in diese vorläufigen Empfehlungen des Instituts gefunden. Im hier vorliegenden Kontext ist eine nachträgliche Berücksichtigung jedoch dringend geboten, da nun erstmals auch die wegweisenden neuen Erkenntnisse aus der PEGASUS-Evidenz umfassend reflektiert einfließen konnten. Es wird daraus insbesondere deutlich, dass die Kernaussage der Empfehlung V1.5.2.1.1/T1-K2 (bzgl. verkürzter / verlängerter DAPT; vgl. Tabelle 23, S.56) spätestens jetzt differenzierter im IQWiG-Bericht und in seinen Empfehlungen an den G-BA darzustellen wäre. Gleichzeitig wurden erstmals nun auch explizite Empfehlungen für die abgrenzbare und versorgungsrelevante Population der Hochrisikopatienten, für die eine verlängerte DAPT über 12 Monate hinaus infrage kommt, formuliert.

Zunächst gilt (wie auch grundsätzlich im Vorbericht des IQWiG, nicht jedoch in der DMP-A-RL KHK abgebildet), dass je nach individuellem Risiko des Patienten für ischämische Ereignisse und Blutungen, eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie (DAPT) mit ASS und einem P2Y12-Rezeptorinhibitor auch >1 Jahr nach dem MI in Betracht gezogen werden kann (Ibanez, et al., 2017; Valgimigli, et al., 2017). Beide hier genannten ESC-Leitlinien konkretisieren zudem die Empfehlungen hinsichtlich der einzusetzenden Substanzen innerhalb einer DAPT über 12 Monate hinaus.

In den ESC-Leitlinien „Focused Update on DAPT“ wird *erstmalig* Ticagrelor 60 mg als der bevorzugt einzusetzende P2Y12-Inhibitor innerhalb einer DAPT über 12 Monate hinaus - *bei Patienten mit hohem ischämischem Risiko*, die DAPT über 12 Monate toleriert haben - empfohlen (vergl. Abb. 1 unten) (Valgimigli, et al., 2017).

Abb. 1: aktuelle Leitlinienempfehlungen zu DAPT basierend auf Valgimigli, et al., 2017 (ESC, Focused Update on DAPT).

Dual antiplatelet therapy duration in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y ₁₂ inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25). ^{30,21,40}	I	A
In patients with ACS and stent implantation who are at high risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25), discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{13,18,143}	IIa	B
In patients with ACS treated with bioresorbable vascular scaffolds, DAPT for at least 12 months should be considered.	IIa	C
In patients with ACS who have tolerated DAPT without a bleeding complication, continuation of DAPT for longer than 12 months may be considered. ^{26,139}	IIb	A
In patients with MI and high ischaemic risk ^c who have tolerated DAPT without a bleeding complication, ticagrelor 60mg b.i.d. for longer than 12 months on top of aspirin may be preferred over clopidogrel or prasugrel. ^{29,115,142}	IIb	B

ACS = acute coronary syndrome; b.i.d. = bis in die; DAPT = dual antiplatelet therapy; MI = myocardial infarction; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cDefined as ≥ 50 years of age, and one or more of the following additional high-risk features: age of 65 years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous myocardial infarction, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance < 60 mL/min. These recommendations refer to stents that are supported by large-scale randomized trials with clinical endpoint evaluation leading to unconditional CE mark, as detailed in Byrne et al.¹³⁴

Quelle: Auszug aus Valgimigli, et al., 2017. European Heart Journal; Veröffentlicht: 26. August 2017 (siehe Tabelle auf S.21, Volltext); <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.

In den ESC-Leitlinien zu AMI-STEMI wird überdies *ausschließlich* eine DAPT >12 Monate bestehend aus Ticagrelor 60 mg plus ASS - bei Patienten mit hohem ischämischem Risiko, die eine DAPT über 12 Monate toleriert haben - empfohlen (vergl. Abb. 2 unten) (Ibanez, et al., 2017).



Abb. 2: aktuelle Leitlinienempfehlungen basierend auf Ibanez, et al., 2017 (ESC, AMI-STEMI guidelines).

Maintenance antithrombotic strategy after ST-elevation myocardial infarction		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy with low-dose aspirin (75–100 mg) is indicated. ¹²⁹	I	A
DAPT in the form of aspirin plus ticagrelor or prasugrel (or clopidogrel if ticagrelor or prasugrel are not available or are contraindicated), is recommended for 12 months after PCI, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. ^{186,187}	I	A
A PPI in combination with DAPT is recommended in patients at high risk of gastrointestinal bleeding. ^{135–137}	I	B
In patients with an indication for oral anticoagulation, oral anticoagulants are indicated in addition to antiplatelet therapy. ⁵	I	C
In patients who are at high risk of severe bleeding complications, discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{132,139,140}	IIa	B
In STEMI patients with stent implantation and an indication for oral anticoagulation, triple therapy ^d should be considered for 1–6 months (according to a balance between the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding). ⁵	IIa	C
DAPT for 12 months in patients who did not undergo PCI should be considered unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	IIa	C
In patients with LV thrombus, anticoagulation should be administered for up to 6 months guided by repeated imaging. ^{141–143}	IIa	C
In high ischaemic-risk patients ^e who have tolerated DAPT without a bleeding complication, treatment with DAPT in the form of ticagrelor 60 mg twice a day on top of aspirin for longer than 12 months may be considered for up to 3 years. ¹³³	IIb	B
In low bleeding-risk patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered. ¹³⁸	IIb	B
The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and oral anticoagulation.	III	C

AMI = acute myocardial infarction; CAD = coronary artery disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LV = left ventricular; PCI = percutaneous coronary intervention; PPI = proton pump inhibitor; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cHistory of gastrointestinal bleeding, anticoagulant therapy, chronic non-steroidal anti-inflammatory drug/corticosteroid user, and ≥2 or more of the following: age ≥65 years, dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disease, *H. pylori* infection, and chronic alcohol use.
^dOral anticoagulant, aspirin, and clopidogrel.
^eDefined as age ≥50 years, and at least one of the following additional high-risk features: age ≥65 years, diabetes mellitus on medication, a prior spontaneous AMI, multivessel CAD, or chronic renal dysfunction (eGFR <60 ml/min/1.73 m²).

Quelle: Auszug aus Ibanez, et al., 2017. *European Heart Journal*; Veröffentlicht 26. August 2017 (siehe Tabelle auf S.32, Volltext); <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.

Die genannten Leitlinien geben zudem Hinweise darauf welche Patienten für eine entsprechende verlängerte Therapie infrage kommen. Diese Hinweise beruhen auf den Einschlusskriterien der PEGASUS-TIMI 54-Studie².

AstraZeneca möchte zudem darauf aufmerksam machen, dass die in Abbildung 1 und 2 oben aufgeführten Auszüge aus den Leitlinien zur beispielhaften Illustration der nun differenzierten Empfehlungen für eine DAPT >12 Monate für bestimmte Patientengruppen dienen. Konkrete Empfehlungen für weitere Risikogruppen sind den jeweiligen Leitlinien zu entnehmen.

² Vergl. hierzu Bonaca, et al., 2015.

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Aspekte möchte AstraZeneca nachdrücklich darauf hinweisen, dass der vorliegende Vorbericht des IQWiG den aktuellen Stand der verfügbaren Evidenz und Empfehlungen der relevanten internationalen Leitlinien nicht in allen Punkten hinreichend differenziert abbildet. AstraZeneca sieht entsprechenden Aktualisierungsbedarf hinsichtlich der auf den Seiten 56 und 58 in den Tabellen 23 und 24 aufgeführten Bewertungen durch das IQWiG [siehe S. 56, Tab. 23 „V1.5.2.1.1/T1 – K2 (verkürzte / verlängerte DAPT)“; sowie auf S.58, Tab. 24 „V1.5.2.1.1/T2 – K3 (Indikation DAPT)“].

Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht von AstraZeneca vor dem Hintergrund

- a) der neuen (PEGASUS-)Evidenz im Hinblick auf eine nachweislich bessere Erreichung der in der DMP-A-RL KHK formulierten Therapieziele (Nachweis der Senkung der Gesamtmortalität in einer großen RCT),
- b) des erweiterten Zulassungsstatus' von Ticagrelor - und damit auch der DAPT - (längere Therapiedauer bei Hochrisikopatienten),
- c) der aktuellen G-BA-Beschlusslage zu Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS (Zusatznutzen gegenüber ASS-Monotherapie), sowie
- d) der aktuellen, im vorliegenden Vorbericht des IQWiG allerdings nur unvollständig berücksichtigten Leitlinienempfehlungen (neue Empfehlungen der ESC, namentlich für die versorgungsrelevante Gruppe der Hochrisikopatienten mit MI in der Vorgeschichte)

die Schlussfolgerung, dass mit diesem IQWiG-Bericht ein möglicher / notwendiger Anpassungsbedarf der DMP-A-RL KHK zumindest zur Diskussion gestellt werden sollte. Die Aussage in der DMP-A-RL KHK, wonach eine DAPT nach ACS „bis zu einem Jahr indiziert [sei], gefolgt von einer Dauertherapie mit ASS“, ist unter Berücksichtigung des derzeitigen, allgemein anerkannten medizinischen Kenntnisstands nicht mehr sachgerecht und muss mit Blick auf die Therapiedauer in der Gruppe der Hochrisikopatienten ausdifferenziert werden.

Eine Einbeziehung der kürzlich aktualisierten ESC Leitlinien (Ibanez, et al., 2017; Valgimigli, et al., 2017) wäre vor dem Hintergrund der Zeitleisten für den vorläufigen Bericht des IQWiG zur Leitlinienrecherche zwar nicht zu realisieren gewesen, jedoch ist es aus Sicht von AstraZeneca wünschenswert, dass die relevanten Aktualisierungen der Leitlinien nachträglich und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens berücksichtigt und in den finalen Bericht des IQWiG aufgenommen werden.

- c) **Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Nicht zutreffend.

- d) **Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Nicht zutreffend.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i.V. Dr. Julia Büchner
Mitglied der Geschäftsleitung
Vice President Pricing & Market Access



Referenzliste

- 1) AstraZeneca, 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ticagrelor (Brilique® 60 mg Filmtabletten), Modul 4 A: Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses): https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1424/2016-03-16_Modul4A_Ticagrelor.pdf.
- 2) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al., 2015. For the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015; 372:1791-1800.
- 3) Bonaca MP, et al., 2017. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *Journal of the American College of Cardiology, Volume 70, Issue 11, 12 September 2017, Pages 1376-1378.*
- 4) Dellborg M, et al., 2017. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS TIMI 54. *European Heart Journal 2017, Vol. 38 (suppl):794–795. Abs P3670 (Presented at ESC 2017).*
- 5) Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al., 2010. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal.* 2010;31(22):2755- 64.
- 6) G-BA, 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet). Aufgerufen am 15.09.2017: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3975/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220_TrG.pdf
- 7) G-BA, 2017. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Aufgerufen am 15.09.2017: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1401/DMP-A-RL_2017-04-20_iK-2017-07-01.pdf
- 8) Ibanez B, James S, Agewall S et al., 2017. ESC Guidelines for the management of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal 2017*; doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- 9) Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al., 2015. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal 2015*;136:1163–1170.

- 10) Kikkert WJ, Hoebers LP, Damman P, Lieve KV, Claessen BE, Vis MM, et al., 2014. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(2):229-35. 27.
- 11) Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al., 2016. ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:1082-1115.
- 12) Libby P, Theroux P., 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481–3488.
- 13) Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al., 2010. Clinical outcome after acute coronary syndrome in Japanese patients: an observational cohort study. *Journal of cardiology*. 2010;55(1):69-76. 25.
- 14) Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al., 2013. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2013;77(2):439-46.
- 15) Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung S-C, et al., 2016. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2016.
- 16) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al., 2011. for the PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011;364:226–235.
- 17) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al., 2017. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- 18) Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL, 2005. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 2005;143(11):785-92.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR), Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

Autoren:

- Bestehorn, Kurt (DGPR)
- Neumann, Franz-Josef (DGK)
- Nowak, Bernd (DGK)
- Richardt, Gert (DGK)
- Sauerbruch, Tilman (DGIM)
- Schlitt, Axel (DGPR)
- Smetak, Norbert (DGK)



DGK.
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



IQWiG
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
– *Stellungnahme zum Vorbericht <V16-03>* –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Per E-Mail: berichte@iqwig.de

Nachrichtlich per E-Mail: [REDACTED]

Düsseldorf, den 10. Oktober 2017
[REDACTED]

**Gemeinsame Stellungnahme zum Vorbericht
„Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit“
IQWiG Vorbericht vom 01. September 2017 - Auftrag:V16-03, Version:1.0**

Sehr geehrte Damen und Herren,

das DMP Koronare Herzkrankheit richtet sich primär an Hausärzte. Dennoch sind in der Leitliniensynopse viele Bereiche angesprochen, die ausschließlich die stationäre Versorgung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit betreffen. Insbesondere auf diese Punkte soll im Folgenden eingegangen werden.

Der Vorbericht hat das Ziel, durch eine systematische, umfassende Recherche aktuelle, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren, zu Kernaussagen zusammenzufassen und diejenigen Kernaussagen zu spezifizieren, die einen Aktualisierungsbedarf des bestehenden DMP Koronare Herzkrankheit begründen können. Neben einem möglichen Aktualisierungsbedarf für im DMP bereits formulierte Versorgungsaspekte sollen auch Kernaussagen in bisher durch das DMP nicht adressierten Versorgungsaspekten aufgezeigt werden.

Autoren der Leitliniensynopse sind externe Sachverständige, die namentlich nicht genannt werden. Alle Autoren haben dem Institut ihre potentiellen Interessenskonflikte offen gelegt und es wurden keine Interessenskonflikte erkannt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf den Auftrag beeinträchtigen können.

Die Autoren haben aus den Jahren 2011-2016 vierzig Leitlinien gesichtet und 1706 Empfehlungen bewertet. Die Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften werden in einem sehr umfangreichen Tabellenwerk (Seite 179-686) aufgelistet.

Im Zentrum der Synopse stehen die Tabellen 4 bis 54 den verschiedenen Versorgungsaspekten. Hier werden die aus den Leitlinien extrahiert Kernaussagen aufgelistet und sofern vorhanden mit den entsprechenden DMP-Anforderungs-Richtlinien (DMP-A-RL) abgeglichen. Die Gutachter bewerten schließlich, ob ein Aktualisierungsbedarf besteht. Bei der Beurteilung werden folgende Formulierungen verwendet: Aktualisierungsbedarf, potentieller Aktualisierungsbedarf, eine weitere Überprüfung wird vorgeschlagen, keine Einschätzung möglich und kein Aktualisierungsbedarf. Die Autoren machen den Aktualisierungsbedarf im Wesentlichen vom Empfehlungsgrad (GoR) der Leitlinien abhängig. In wieweit der Level of Evidence (LoE), also Expertenmeinung oder gesichertes Wissen, zur Formulierung der Kernaussagen herangezogen wurde, bleibt im Einzelnen intransparent; die Autoren teilen lediglich mit, dass der LoE nur bei unklarem GoR eine Rolle spielte.

Die sehr umfangreiche Synopse beruht auf einer systematischen Recherche bis 2016 publizierter Leitlinien, ohne eigene Würdigung der vorhandenen Evidenz. Die daraus resultierenden Kernaussagen sind in der Regel valide aber leider vielfach nicht leicht lesbar.

Es wurden auch Empfehlungen zu Versorgungsaspekten abgegeben, die bisher in den Anforderungsrichtlinien des DMP nicht enthalten sind:

- Monitoring und Follow-up
- Mikrovaskuläre, refraktäre und vasospastische Angina pectoris.

Andererseits wurden über die Leitlinienrecherche keine Inhalte der DMP-A-RL identifiziert, die die Leitlinien für obsolet erklären.

Generelle Kommentare:

1. Ein methodisches Problem der Synopse ist die Tatsache, dass auch die Leitlinien kontinuierlich aktualisiert werden, dass aber in der synoptischen Wertung inzwischen veraltete Leitlinien gleichrangig mit aktuellen Leitlinien gewertet wurden. Deshalb werden zum Teil längst obsoleete Empfehlungen weiter tradiert (zum Beispiel die transmyokardiale Laserrevaskularisation, siehe Punkt 9) und die Bedeutung neuer Evidenz zum Teil missachtet. So ignoriert die Leitliniensynopse völlig die neueren Fortschritte der DES-Technologie und die daraus resultierende generelle Überlegenheit im Vergleich zu BMS mit inzwischen identischer Anforderung an das antithrombotische Regime (doi: 10.1093/eurheartj/ehx419, siehe auch Punkt 8).

Die Vermischung älterer und jüngere Leitlinien führt auch dazu, dass die PCI als inzwischen etablierte Behandlungsoption für einen Großteil der Patienten mit Hauptstammstenose nicht der aktuellen Datenlage entsprechend gewürdigt wird (doi: 10.1093/eurheartj/ehu278).

Besonders wären die jüngst überarbeiteten STEMI Leitlinien der ESC (doi: 10.1093/eurheartj/ehx393) und die Leitlinien der ESC zur dualen Plättchenhemmung (DAPT) (doi: 10.1093/eurheartj/ehx419) zu beachten gewesen, die aber leider nicht berücksichtigt werden konnten. Daher enthält die Synopse (auf Seite 64/65) auch keinen ausreichenden Hinweis auf eine duale Therapieoption (orale Antikoagulation plus einen Plättchenhemmer) bei Patienten mit notwendiger oraler Antikoagulation. Die duale Therapie setzt die Patienten keinem so hohen Blutungsrisiko aus wie die Triple Therapie und ist daher von großer praktischer Bedeutung für die Betreuung unserer KHK Patienten mit Vorhofflimmern.

2. Ein inhärentes Problem der Methodik liegt in der fehlenden Schwerpunktbildung. So werden für das DMP-KHK und die deutsche Versorgungswirklichkeit weniger wichtige Inhalte wie zum Beispiel die Fibrinolyse ausführlich adressiert und in ihrer Bedeutung nicht adäquat eingeordnet. Schon in der der neuen STEMI Leitlinie der ESC (doi: 10.1093/eurheartj/ehx419) vorausgegangenen Leitlinie der ESC, wie auch in den einschlägigen US amerikanischen Leitlinien, wird die Fibrinolyse nur dann als Therapieoption akzeptiert, wenn eine zeitgerechte primäre PCI logistisch nicht möglich ist. In Anbetracht der hohen Dichte an Katheterlaboren und des gut ausgebauten Rettungssystems, dürfte dies in Deutschland abgesehen von Katastrophen oder extremsten Wetterbedingungen nicht vorkommen. Hier wäre eine entsprechende aus den Leitlinien abgeleitete, für die Situation in Deutschland angepasste klare Ansage wichtig gewesen.

Auch ist die Szintigraphie auf dem Boden US amerikanischer Leitlinien überbewertet, während die MRT vor dem Hintergrund des Übergewichts älterer Leitlinien unterbewertet ist.

3. Ein weiteres methodisches Problem liegt in der Tatsache, dass die Leitlinien bestimmte (für die KHK Patienten relevante) Themen nicht berücksichtigen. So spielen Fragen zur Sexualität in der Patientenbetreuung oft eine große Rolle und beeinflussen die Lebensqualität und die medikamentöse Therapietreue oft entscheidend. Ein weiteres wichtiges Thema ist die Fahreignung. Hier können dem Positionspapier der DGK wertvolle Empfehlungen entnommen werden.

4. Grundsätzlich sollte bei Kernaussagen zu Inhalten, die nicht in den DMP - A-RL enthalten sind, ein potenzieller Änderungsbedarf bzw. ein Änderungsbedarf angegeben werden (z.B. V1.7.1-K2). Wenn der Aspekt aus Sicht der Autoren für das DMP KHK nicht relevant ist, muss er auch nicht erwähnt werden.

5. Das Modul Herzinsuffizienz wurde aus dem DMP KHK herausgelöst, da ein eigenes DMP Herzinsuffizienz entwickelt wird. Daher kann hier auf Aspekte der Herzinsuffizienz verzichtet werden und die ohnehin sehr umfangreiche Synopse etwas gestrafft werden.

6. Die Ausführungen zur Methodik der Datenerhebung und Empfehlungslogik sind in der Regel gut nachvollziehbar an einzelnen Punkten aber auch verwirrend. Ein Beispiel ist der dritte Absatz auf Seite 6: Da für die Versorgungsaspekte „Therapieziele“ und „Therapeutische Maßnahmen – Allgemeine Maßnahmen, Risikofaktoren-Management und Umgang mit Ko- / Multi-morbidität – Besondere Maßnahmen bei Multimedikation“ keine Leitlinienempfehlungen identifiziert werden konnten, wurden diese Aspekte in der Synthese der Empfehlungen zu Kernaussagen nicht aufgeführt. Die Autoren der Synopse werden nicht ernsthaft behaupten können, dass zu den genannten Punkten in den vielen Leitlinien nichts zu finden ist.

7. In einigen Punkten sind die Empfehlungen zum Änderungsbedarf nicht nachvollziehbar. So wird in Tabelle 6 die Bedeutung der CT-gestützten Koronarangiographie ausdrücklich erwähnt. Obwohl das CT in der DMP-A-RL nicht aufgeführt wird, sehen die Autoren aber keinen Änderungsbedarf. Dies beruht wahrscheinlich auf dem niedrigen Empfehlungsgrad in den Leitlinien entspricht aber nicht mehr der deutschen Versorgungsrealität.

8. An anderer Stelle hat man den Eindruck, dass wichtige Änderungen der Leitlinienempfehlungen aus dem Recherchezeitraum nicht bemerkt wurden. So wird in Tabelle 26 immer noch empfohlen, dass Patienten mit notwendiger oraler Antikoagulation einen BMS und

keinen DES bekommen sollen. Spätestens seit der ESC Revaskularisations-Leitlinie von 2014 ist diese Empfehlung obsolet.

9. Schließlich gibt es wichtige neuere Methoden, die in den Leitlinien mit hohem Evidenzgrad empfohlen werden und in der Synopse nicht ausreichend gewürdigt sind. So hat sich die funktionelle Beurteilung von koronaren Stenosen mit Druckdraht (FFR-Messung) mittlerweile als wichtige Methode zur Beurteilung der Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation bei intermediären Stenosen insbesondere bei Mehrgefäßerkrankungen etabliert, wird aber in der Synopse nur in einem Nebensatz von Tabelle 40 erwähnt. Andererseits erhält die (zu Recht) aus der deutschen Versorgungsrealität verschwundene transmyokardiale Laserrevaskularisation in der gleichen Tabelle einen ganzen Absatz.

10. Zum Teil bleiben aus den neuen Kernaussagen resultierende Änderungsempfehlungen aus. So steht auf Seite 87:

„Ein Herz-Team soll sich um Patientinnen und Patienten mit komplexer KHK oder Stenosen der linken Koronararterie kümmern, die prognostischen Scores berechnen und die therapeutische Entscheidung für eine bestimmte Intervention herbeiführen.“

Die Aussage in der aktuellen DMP-A-RL zum Versorgungsaspekt „Interventionelle und operative Koronarrevaskularisation“ lautet aber:

„Die für den jeweiligen Patienten und die jeweilige Patientin optimale Therapie (PCI, Bypass-OP oder konservativ) sollte interdisziplinär zwischen Kardiologen, Herzchirurgen und Hausärzten in Abhängigkeit vom Koronarbefund, Komorbidität und Kontextfaktoren abgestimmt werden.“

Diese Aussage sollte der Kernaussage entsprechend aktualisiert und auf komplexe KHK eingeschränkt werden. Dies ist notwendig, um die Ressourcen verbrauchende, weder durch Evidenz noch Leitlinien gedeckte interdisziplinäre Abstimmung vor jeder Revaskularisationsmaßnahme auf das in der Kernaussage genannte sinnvolle Maß zu beschränken.

11. Das Belastungs-EKG wird in seiner Bedeutung überschätzt und seine erheblichen Limitationen (unter anderen auch Gender-Gesichtspunkte) nicht adäquat berücksichtigt. Bildgebende Funktionstests sollten einen höheren Stellenwert bekommen (siehe hierzu auch die 2014 ESC/EACTS Leitlinie zur Myokardrevaskularisation, doi: 10.1093/eurheartj/ehu278).

Spezielle Kommentare:

1. Seite 9 V1.2-K6 : Neben den genannten Komorbiditäten ist der Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen und von degenerativen Gelenkerkrankungen mit aufzuführen, da erstere per se bzw. die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse beeinflussen (siehe u.a. Leitlinien der DGRh).

2. Seite 9 V1.2-K5: Gibt es eine Validierung für den „Marburger Herz Score“ auch wenn er in der NVL auftaucht?

3. Seite 10 V1.2-K11: Bei der Risikostratifizierung sind auch Ko-Morbiditäten und deren Therapie zu berücksichtigen. Es besteht Aktualisierungsbedarf.

4. **Seite 16 Tabelle 6, V1.2/T2-K2:** Die separate Aufführung der Doppler-Echokardiographie ergibt keinen Sinn, da bereits grundsätzlich eine Echokardiographie empfohlen wird und diese heutzutage immer einen „Doppler“ beinhaltet. Die generelle Echokardiographie ist sinnvoll.
5. **Seite 19 Tabelle 6, V1.2/T2-K9:** Belastung mit bildgebendem Verfahren wäre eine sinnvolle Ergänzung.
6. **Seite 20, Tabelle 6, V1.2/T2-K11:** hier sollte als Untersuchungsverfahren auch Kardio-MRT als Ergänzung erwähnt werden, entsprechend der NVL KHK.
7. **Seite 22, Tabelle 6, V1.2/T2-K18 Koronarkalk:** Hinweis auf die prognostische Wertigkeit.
8. **Seite 24 2. Absatz:** Bei der Aufzählung der Ko-Morbidität sind degenerative Gelenkerkrankungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wegen ihrer Häufigkeit aufzunehmen (s. Anmerkung zu Seite 9).
9. **Seite 25, Tabelle 7, V1.4-K1:** Medikamentenplan ist ja bereits umgesetzt. Weiteres Schulungsmaterial sollte im Rahmen des DMP erarbeitet und angeboten werden. V1.4-K4: Die Therapieanpassung bei Älteren ist Bestandteil des täglichen ärztlichen Handelns und sollte daher auch in der DMP-A-RL erwähnt werden.
10. **Seite 26 V1.4-K6:** Da die Kernaussage und die Verwendung eines Risikoscores bisher nicht in der DMP-A-RL erwähnt werden, besteht Aktualisierungsbedarf und es sollten dafür konkrete Scores zur Risikostratifizierung genannt werden.
11. **Seite 26, Tabelle 7, V1.4-K7:** Die Empfehlung, das Belastungs-EKG zur Risikoeinschätzung zu verwenden, muss kritisch hinterfragt werden.
12. **Seite 27, Tabelle 7, V1.4-K11:** dies sollte nicht unwidersprochen bleiben. Insbesondere bei Frauen haben die Belastungs-EKGs oft eine niedrige Spezifität und es muss im Einzelfall möglich sein z.B. mit einer CT-Angiographie weitere Diagnostik zu veranlassen.
13. **Seite 30, Tabelle 8, V1.5-K1:** Hinweis: derartige Programme sind sicher wünschenswert, aber aktuell praktisch nicht vorhanden.
14. **Seite 36, Tabelle 12:** „Zusätzlich zum aeroben Training wird an mindestens 2 Tagen der Woche ein Krafttraining empfohlen.“ Diese Kernaussage ist aus unserer Sicht sehr wichtig und nicht in der DMP-A-RL zu finden. An diesem Punkt sollte definitiv aktualisiert werden.
15. **Seite 44, Tabelle 17:** Es ist wichtig, dass die Autoren der Synopse auf die Notwendigkeit der Gripeschutz- und der Pneumokokkenimpfung hinweisen. Aus unserer Sicht besteht hier ein definitiver Aktualisierungsbedarf, da die Impfungen bisher in der DMP-A-RL nicht erwähnt werden.
16. **Seite 45, Tabelle 18:** Schwangere: Ein DMP richtet sich primär an Hausärzte. Empfehlungen zur invasiven Diagnostik bei NSTEMI und Schwangeren gehen da völlig an der Realität vorbei.
17. **Seite 52, V1.5.2.1.1. – K3:** Der Hinweis auf die Bedeutung der Medikamentenadhärenz bei Thrombozytenaggregationshemmern ist sicher richtig und sollte aktualisiert werden.


- 18. Seite 56, Tabelle 23 Operation:** Die Unterbrechung einer dualen Plättchenhemmung vor chirurgischen Eingriffen ist eine Einzelfallentscheidung bei der das Risiko einer Ischämie (Stentthrombose) gegen das einer Blutung abgewogen werden muss. Es müssen viele Aspekte berücksichtigt werden: Art und Dringlichkeit der Op, Abstand zum Stentimplantation, verwendeter Stenttyp etc. Diese wichtige Entscheidungsfindung liegt oft auch im hausärztlichen Bereich und ist daher hoch relevant für das DMP KHK. Die enge Abstimmung zwischen interventionell tätigem Kardiologen, Chirurg und Hausarzt ist wichtiger als die Vorgabe einer starren Handlungsempfehlung.
- 19. Seite 58, Tabelle 24:** Hinweis, dass eine Stentimplantation ohne DAPT (inkl. Clopidogrel) einen Kunstfehler darstellt, auch wenn Clopidogrel formal „off-label“ ist, und wohl immer sein wird.
- 20. Seite 69 V1.5.2.1.2-K1:** Gemäß den jetzt vorliegenden Daten von RCTs mit Patientenrelevanten Endpunkten und der Beurteilung „Kernaussage differenzierter“ besteht Aktualisierungsbedarf hinsichtlich der Angabe von Zielwerten (auch unter Berücksichtigung maximal tolerierter Statingabe).
- 21. Seite 72, Tabelle 28, V1.5.2.1.2/T1 – K9:** Die CK-Bestimmung bei V.a. SAMS ist von eingeschränktem Wert, Kommentar aber u.E. nicht zwingend.
- 22. Seite 76 Nikotinsäure in Tabelle 29:** Nikotinsäure-Präparate mit pharmakologisch wirksamer Dosis sind in Deutschland nicht mehr erhältlich – u.a. wegen der HPS2-THRIVE-Studie. Dies ist im Sinne einer Negativ-Empfehlung zu berücksichtigen (auch in Tabellen 240 und 241), auch wenn diese Ergebnisse sich nicht in Leitlinien wiederfinden.
- 23. Seite 77, Tabelle 29, PCSK9-Inhibitoren:** 2017 wurden die ersten RCT mit Patientenrelevanten Endpunkten publiziert, die daher noch nicht in Leitlinien berücksichtigt worden sind. Die Kernaussagen sind differenzierter, daher besteht Aktualisierungsbedarf auch mit Hinweis auf die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit durch den G-BA. Dies betrifft auch die Tabelle 242.
- 24. Seite 105, Tabelle 41, Voraussetzungen:** Die Kernaussage ist missverständlich. Natürlich können PCI und CABG bei bestimmten Morphologien (z.B. Hauptstammstenosen) nur aus prognostischer Indikation durchgeführt werden.
- 25. Seite 106, Tabelle 41 Kontraindikation zur PCI:** Hier sind die angeführten Leitlinien von 2011 überholt. Aktueller Leitlinien (ESC 2014) erlauben auch bei stabilen Patienten einen großzügigeren Einsatz der PCI bei Hauptstammstenosen.
- 26. Seite 111 Tabelle 43 V1.X-K1:** Da die Kontrolle im wesentlichen Aufgabe des Hausarztes ist, besteht hier Aktualisierungsbedarf (nicht nur potenziell).
- 27. Seite 117, Tabelle 45, V1.X/T2 – K4:** Eine Kontrolle der EF sollte nicht angeboten werden, sondern muss für eine leitliniengerechte Therapie durchgeführt werden = Aktualisierungsbedarf.
- 28. Seite 130 Tabelle 51, Schulungen:** Derzeit existieren außerhalb von Reha keine strukturierten Schulungsprogramme. Vordringlich wäre, diese zu erstellen. Es hat keinen Effekt, wenn diese nur im DMP Erwähnung finden. Hier kann auf Schulungs- und Informationsmaterial der DGPR zurückgegriffen werden.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Hugo A. Katus
Präsident
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Herz- und Kreislaufforschung e.V.



Prof. Dr. Franz Josef Neumann
Federführender Autor und Mitglied
der DGK



Prof. Dr. Steffen Massberg
Vorsitzender
Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin



Prof. Dr. Gert Richardt
Federführender Autor und Mitglied
der DGK



Prof. Dr. Bernd Nowak
Vorsitzender
Ausschuss Bewertungsverfahren
Ständiger Ausschuss
Qualität-/ Leistungsbewertung in der Kardiologie

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. **(DGK)**

Prof. Dr. Franz Josef Neumann (Bad Krozingen) *federführend*
Prof. Dr. Gert Richardt (Bad Segeberg) *federführend*
Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)
Dr. Norbert Smetak (Kirchheim/Teck)

Deutsche Gesellschaft f. Prävention u. Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V.
(DGPR)

PD Dr. Kurt Bestehorn (Dresden)
Prof. Dr. Axel Schlitt (Quedlinburg)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. **(DGIM)**

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn)

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e.V. **(AWMF)**

A.1.3 – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autoren:

- Art, Julia
- von Stritzky, Berndt

Stellungnahme von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: [V16-03] Leitlinienrecherche zur Aktualisierung des DMP KHK

1. Anpassung des Recherchezeitraums

Zitat IQWiG-Synopse

S.04:

3 Methoden (...) Es wurden ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind und ab Dezember 2011 publiziert wurden

S. 05:

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung (...) Die systematische Recherche im Internet erfolgte im Zeitraum ab November 2016 bis Dezember 2016

Begründung

Die Publikation der Leitliniensynopse erfolgte im September 2017. Der Recherchezeitraum sollte entsprechend angepasst werden, dass zwischen Publikation der Leitliniensynopse und Recherchezeitraum höchstens 3 Monate liegen. Es sollten weiterhin nur evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen werden, deren dargestellter Recherchezeitraum nicht mehr als 5 Jahre von dem Recherchezeitraum der hier vorliegenden Synopse abweicht. Dieses Vorgehen gewährleistet, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse abgebildet ist. Bereits eine Übersichtsrecherche hat ergeben, dass die im Dokument vielfach zitierte Leitlinie der **AACE aus 2012** bereits im **April 2017** aktualisiert wurde [1]. In dieser aktualisierten Leitlinie wird beispielsweise eine neue Kategorie definiert („Extreme risk“), die in der Leitlinie aus dem Jahr 2012 nicht aufgeführt wurde. Daneben wurde die in der Synopse zitierte **ESC Leitlinie zu Herzinfarkt aus 2012** im **August 2017** aktualisiert [2].

Angestrebte Änderung

Eine Aktualisierung der Leitlinienrecherche und der berücksichtigten Leitlinien sollte vorgenommen werden.

2. Konkretisierung der Formulierung „Lipidwerte“

Zitat IQWiG-Synopse

S. 10, Tabelle 4: *Bei allen Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung sollen die Nüchtern-Lipidwerte möglichst frühzeitig gemessen werden. (Quelle: ESC 2012)*

Begründung

Die durch das IQWiG-zitierte Leitlinie der ESC wurde im August 2017 aktualisiert [2]. In der aktualisierten Leitlinie wird die LDL-C-Erfassung explizit erwähnt; weiterhin entfällt die Konkretisierung auf die „Nüchtern-Bestimmung“. Das LDL-C soll sofort gemessen werden und nach 4-6 Wochen erneut bestimmt werden. Ggf. sollte im Anschluss die lipidsenkende Therapie angepasst werden, wenn der Zielwert nicht erreicht wurde. Somit ist es entsprechend der aktualisierten Empfehlungen erforderlich, die LDL-Cholesterinwerte bei der Bestimmung der Lipidwerte zu erfassen.

Angestrebte Änderung

Die Kernaussage sollte entsprechend der aktuellen Empfehlungen angepasst werden, so dass im Abgleich mit der DMP-A-RL ein Aktualisierungsbedarf festgestellt wird.

3. Anpassung des Abschnitts 4.2.4.2.1.2 Lipidsenker

3.1. Anpassung des Wortlauts zur Anwendung von Lipidsenker

Zitat IQWiG-Synopse

S. 68: Wortlaut der aktuellen DMP-A-RL zum Versorgungsaspekt „Lipidsenker“:

„Unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte sollen alle Patientinnen und Patienten mit chronischer KHK unter Beachtung der Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeiten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) erhalten.“

Begründung

In dieser Aussage wird nicht beachtet, dass bei Patienten mit sehr hohem LDL-C-Wert der LDL-C-Zielwert Berücksichtigung finden sollte und ggf. eine zusätzliche lipidsenkende Therapie verabreicht werden sollte.

Das IQWiG zitiert die Leitlinien wie folgt: *Für Patientinnen und Patienten mit KHK wird eine lipidsenkende Therapie empfohlen. Als Zielwert wird LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) oder eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50% genannt. Die gleichen Zielwerte werden auch für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker mit diagnostizierter KHK genannt. (Leitlinien: AACE 2012, ESC 2016 prevention, ESC 2013 diabetes, CCS 2016).* Trotz der Vielzahl der zitierten Leitlinien, die einen LDL-C-Zielwert nennen, leitet das IQWiG keinen Änderungsbedarf der aktuellen Formulierung ab.

Angestrebte Änderung

Im Rahmen der methodischen Beurteilung sollte im Abgleich mit der DMP-A-RL ein Aktualisierungsbedarf festgestellt werden.

3.2. Anpassung des Abgleichs mit der DMP-A-RL bezüglich „Andere Lipidsenker“: Nikotinsäure und PCSK9-Inhibitoren

Zitat IQWiG-Synopse

Ab S. 74, Tabelle 29

Begründung

Nicotinsäure:

Die Empfehlungen bezüglich der Nikotinsäure können zwar erwähnt werden, jedoch sollte berücksichtigt werden, dass die Nikotinsäure in Europa nicht mehr zugelassen ist und daher ein entsprechender Hinweis in die DMP-A-RL aufgenommen werden sollte [3].

PCSK9-Inhibitoren:

Das IQWiG zitiert die Leitlinien CCS 2016, ESC 2016 dyslipid wie folgt: *„PCSK9-Inhibitoren werden empfohlen für KHK-Patientinnen und KHK-Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und Patientinnen und Patienten, die unter Statintherapie mit oder ohne Ezetimib den LDL-C-Zielwert nicht erreichen.“* Daraus ergibt sich klar ein Aktualisierungsbedarf der DMP-A-RL, die

Stellungnahme von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: [V16-03] Leitlinienrecherche zur Aktualisierung des DMP KHK

PCSK9-Inhibitoren in der DMP-A-RL zu ergänzen. Trotz der zitierten Leitlinien leitet das IQWiG keinen Änderungsbedarf der aktuellen Formulierung ab.

Angestrebte Änderung

Nikotinsäure: Hinweis, dass die Nikotinsäure in Deutschland nicht zugelassen ist.

PCSK9-Inhibitoren: Im Rahmen der methodischen Beurteilung sollte im Abgleich mit der DMP-A-RL ein Aktualisierungsbedarf festgestellt werden.

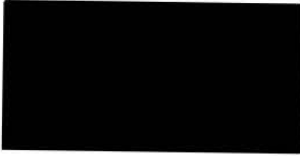
4. Literatur

1. Jellinger, P.S., et al., *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE*. *Endocr Pract*, 2017. **23**(Suppl 2): p. 1-87.
2. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2017.
3. European Medicines Agency. *Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn suspended across the EU*. 2013 30.09.2017]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevaclyn/human_referral_prac_000014.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Groth, Sylvia

Sylvia Groth



9.10.2017

IQWiG

Stellungnahme zu Vorbericht Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit

Sehr geehrte Damen und Herren,

danke für die Möglichkeit zum Vorbericht Stellung zu nehmen.

Die Fragestellung des Vorberichts ist:

"Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, durch eine systematische, umfassende Recherche aktuelle, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren, zu Kernaussagen zusammenzufassen und diejenigen Kernaussagen zu spezifizieren, die einen Aktualisierungsbedarf des bestehenden DMP Koronare Herzkrankheit begründen können.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Welcher Aktualisierungsbedarf besteht für einzelne Versorgungsaspekte?
- Zu welchen weiteren Versorgungsaspekten können Kernaussagen identifiziert werden?"

Der Vorbericht gibt die unterschiedlichen Prävalenzen zur koronaren Herzerkrankung an. Er benennt, dass die Zielpopulation Frauen und Männer mit KHK sind. In den Tabellen werden z.B. Ergebnisse nach Frauen und Männern differenziert genannt (S. 8), wie auch bei den Herzsportgruppen (S. 157). Die Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung werden benannt und auch hier zwischen Frauen und Männern differenziert (S. 139).

Dennoch fehlen Angaben zu den Konsequenzen aus diesen Unterschieden, was für DMPs von Relevanz wäre. Diese Unterschiede müssen in den Abschlussbericht aufgenommen werden, damit die Fehlversorgung von Frauen mit koronaren Herzerkrankungen nicht fortgeführt wird. Auch ein Ergebnis, dass zu einer bestimmten Fragestellung keine Differenz besteht, sollte benannt werden. Lücken in der geschlechterspezifischen Datenlage müssen angegeben werden.

Die Kardiologie zeigte als erstes medizinisches Fach, welche geschlechterspezifischen Unterschiede im Bereich der Herzerkrankungen bestehen: in der Morbidität und Mortalität, in den Auswirkungen von kardialen Risikofaktoren, in der Wahrnehmung der (spezifischen) Symptome und den Unterschieden der Symptomausprägungen, in der Diagnose und Sensitivität/Spezifität der Diagnoseverfahren, im Therapiemanagement und in der Inanspruchnahme der Rehabilitation. „Sex-specific differences exist in the presentation, pathophysiological mechanisms, and outcomes in patients with acute myocardial infarction. This statement provides a comprehensive review of the current evidence of the clinical presentation, pathophysiology, treatment, and outcomes of women with acute myocardial infarction“ (Mehta LS, Beckie TM et al.: Acute Myocardial Infarction in Women. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/01/25/CIR.0000000000000351>). The National Coalition for Women with Heart Disease: Women and Heart Disease. Fact Sheet. http://c.ymcdn.com/sites/www.womenheart.org/resource/resmgr/Docs/Women_and_Heart_Disease_FI_NA.pdf. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V et al.: Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):24-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598. Epub 2015 Nov 3. http://www.eugenmed.eu/images/newsletters/2015/Gender_in_cardiovascular_diseases.pdf.

Rosano GM, Lewis B et al.: Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2677-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehv161. Epub 2015 May 6.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948737>.

Kostis WJ, Cheng JQ et al.: Noninvasive Technologies for Diagnosing Coronary Artery Disease in Women: Comparative Effectiveness, 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114444/>.

Emdin CA, Wong CX et al.: Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Brit Med J* 2016;352:h7013, doi: 10.1136/bmj.h7013 <http://www.bmj.com/content/352/bmj.h7013>.

Fakten für die Geschlechterdifferenz bei KHK liegen daher umfangreich vor. Für die im Vorbericht dargestellten Fragestellungen sollte daher im Abschlussbericht durchgehend die Geschlechterspezifität berücksichtigt werden, um in den genannten Bereichen von der Prävalenz über Diagnostik, Behandlung bis Rehabilitation für Frauen und für Männer eine hochwertige gesundheitliche Versorgung sicher zu stellen.

Sinnvoll wäre es im Sinne geschlechterspezifischer Risikofaktoren auch die neueren Erkenntnisse zu den nichtsteroidalen Antirheumatika miteinzubeziehen, die bei langjähriger Einnahme ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt angeben (Bally M, Dendukuri N et al.: Risk of myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *Brit Med J* 2017; 357:j1909). Frauen sind durch den Unterschied in der Pharmakokinetik und in der Metabolisierung sowie durch häufigere Einnahme wahrscheinlich gefährdeter als Männer (Mennecozi M, Landesmann B et al.: Sex differences in liver toxicity – do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLOS One* 2015, April 7, DOI:10.1371/journal.pone.0122786.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122786>).

Die Sex and Equity in Research Guidelines (SAGER) empfehlen, durchgängig geschlechtergerecht Studienergebnisse zu veröffentlichen. Sollte dies aufgrund Datenmangel nicht möglich sein, muss das angegeben werden

(Heidari S, Babor T et al.: Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Research Integrity and Peer Review*. 2016;1:2.

<http://researchintegrityjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41073-016-0007-6>). Dieser

Standard sollte auch für die Leitlinienentwicklungen und -synopsen Gültigkeit haben.

Schon 2003 hatte Kuhlmann darauf hingewiesen: „Die Einführung von Disease Management Programmen (DMPs) soll die Versorgungsqualität chronisch kranker Menschen verbessern und die Effizienz erhöhen. Für die koronaren Herzerkrankungen (KHK) weisen internationale Studien und deutsche Forschungsergebnisse auf erhebliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern hin. Die Gründe sind bisher nicht hinreichend erforscht, doch häufen sich die Hinweise, dass neben möglichen biologischen Unterschieden vor allem das Versorgungssystem selbst hieran beteiligt ist. Die koronaren Herzerkrankungen zeigen exemplarisch, dass ein geschlechtsneutraler Modellpatient weder unter medizinischen noch unter ökonomischen Aspekten angemessen ist. Da das Geschlecht als Determinante unzureichend berücksichtigt wird, kommt es systematisch zu Fehlversorgung (Kuhlmann E: Gender Mainstreaming in den Disease Management Programmen – Beispiel koronare Herzerkrankung, Expertise im Auftrag der Bundeskoordination Frauengesundheit, gefördert durch das Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen 2003 und Kuhlmann Ellen: Disease-Management und koronare Herzerkrankungen – Bedarf und Nutzen von Gender Mainstreaming. http://www.med.uni-magdeburg.de/jkmg/wp-content/uploads/2013/04/JKM_Band41_Kapitel06_Kuhlmann.pdf).

Am 11. Oktober 2017 gibt es ganz aktuell eine GenCad Tagung der European Commission zu Gender and Health, auf der die Herzerkrankungen von Frauen und Männern und deren Unterschiede Thema sind

(https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/social_determinants/docs/ev_20171011_ag_en.pdf).

Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse könnten ebenfalls Berücksichtigung finden.

Nach § 139a Absatz 2 SGB V ist es notwendig, alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen, was auch konform ist mit dem IQWiG Methodenpapier Version 5 (https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

Aufgrund der zahlreichen, wissenschaftlich fundierten Hinweise sowie in den gesetzlichen Grundlagen und der Selbstverpflichtung des IQWiG bitte ich Sie daher, in Ihrem Abschlussbericht durchgängig die geschlechterspezifischen Unterschiede zu jeder Fragestellung zu recherchieren, zu analysieren und in die Leitliniensynopse aufzunehmen.

Danke.

Mit freundlichen Grüßen

A solid black rectangular box used to redact the signature of Sylvia Groth.

Sylvia Groth