

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ticagrelor

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

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

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

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

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

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

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

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

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtmortalität***

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

### ***Morbidität***

#### ***Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall***

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

#### ***Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)***

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

### *Instabile Angina Pectoris*

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

### *Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)*

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

### *Transitorische ischämische Attacke (TIA)*

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

### *Gesundheitszustand*

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

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

### *Nebenwirkungen*

#### *SUE (exklusive Blutungen)*

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

*Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen)*

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

*Alle klinisch relevanten Blutungen*

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

*Schwere Blutungen*

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

*Klinisch relevante nicht schwere Blutungen*

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

*Dyspnoen*

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

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Ticagrelor – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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