

IQWiG-Berichte – Nr. 424

**Ticagrelor
(Prävention
atherothrombotischer
Ereignisse nach
Myokardinfarkt) –**

Addendum zum Auftrag A16-15

Addendum

Auftrag: A16-52
Version: 1.0
Stand: 25.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) – Addendum zum Auftrag A16-15

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss**Datum des Auftrags:**

10.08.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-52

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katharina Biester
- Florina Kerekes
- Fabian Lotz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ticagrelor, Myokardinfarkt, Nutzenbewertung

Keywords: Ticagrelor, Myocardial Infarction, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	7
2 Bewertung der nachgereichten Daten für die Studie PEGASUS-TIMI 54	8
2.1 Vorgelegte Daten	8
2.2 Dauer der Behandlung und Nachbeobachtung	9
2.3 Ergebnisse	10
2.4 Nachgereichte Sensitivitätsanalysen.....	15
3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	17
3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	20
4 Literatur	23
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	25
Anhang B – Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen	2
Anhang C – Subgruppenanalysen nach geografischer Region zur Prüfung der Ergebniskonsistenz.....	4

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation).....	9
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation).....	10
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	11
Tabelle 4: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	13
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation).....	18
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie	21
Tabelle 7: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)...	25
Tabelle 8: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	1
Tabelle 9: Sensitivitätsanalysen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	2
Tabelle 10: Sensitivitätsanalysen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)	2
Tabelle 11: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss von zeitweiliger Modifikation der Studientherapie (Mortalität, Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation).....	3

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen) – Subgruppenanalysen nach geografischer Region.....	4
Abbildung 2: Alle relevanten Blutungen – Subgruppenanalysen nach geografischer Region	4
Abbildung 3: Alle relevanten nicht schweren Blutungen – Subgruppenanalysen nach geografischer Region.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
BMI	Body-Mass-Index
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare-Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.08.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-15 (Ticagrelor [Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Dossierbewertung [2,3] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Ticagrelor hinausgehen [4]. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA daher weitere Auswertungen. Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung der vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS), alle relevanten Blutungen (schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen), klinisch relevante nicht schwere Blutungen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) exklusive Blutungen sowie der Bewertung von Sensitivitätsanalysen zu Folgeereignissen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der nachgereichten Daten für die Studie PEGASUS-TIMI 54

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens liefert der pU weitere Auswertungen für die relevante Teilpopulation der randomisiert kontrollierten Studie PEGASUS-TIMI 54 (nachfolgend als PEGASUS benannt) [5]. Diese Studie wurde in die Nutzenbewertung von Ticagrelor im Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses als relevant eingeschlossen [1]. Eine ausführliche Beschreibung der Studie, der relevanten Teilpopulation und der relevanten Endpunkte findet sich in der Dossierbewertung A16-15.

2.1 Vorgelegte Daten

Der pU liefert im Stellungnahmeverfahren Angaben zur medianen und mittleren Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtmortalität. Im Dossier lagen entsprechende Angaben ausschließlich zu Nebenwirkungen vor.

Der pU reicht im Stellungnahmeverfahren neue Auswertungen zu folgenden bereits im Dossier vorgelegten patientenrelevanten Endpunkten nach:

- Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) über den gesamten Studienverlauf, im Dossier lagen ausschließlich Auswertungen bis zu Monat 18 vor,
- Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen), im Dossier lagen nur Auswertungen inklusive Blutungen vor.

Darüber hinaus reicht der pU Auswertungen zu den folgenden Endpunkten nach, die für die relevante Teilpopulation nicht bereits im Dossier vorlagen:

- alle relevanten Blutungen (schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen),
- klinisch relevante nicht schwere Blutungen.

Subgruppenanalysen legt der pU im Stellungnahmeverfahren zu fast allen oben genannten Endpunkten vor. Einzig für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen, wie auch schon im Dossier, keine Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) (exklusive Blutungen) fehlten im Dossier Subgruppenanalysen, die der pU im Stellungnahmeverfahren liefert. Wie auch schon im Dossier, liegen für keinen Endpunkt Subgruppenanalysen vor, die das Merkmal chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung abbilden.

Weitere vom pU gelieferte Auswertungen umfassen:

- Auflistung von UE und SUE, jeweils exklusive Blutungen, nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT).

- verschiedene Sensitivitätsanalysen:
 - SUE exklusive Blutungen und der als SUE dokumentierten primären Endpunktereignisse sowie eine Analyse, die darüber hinaus alle tödlichen Ereignisse ausschließt,
 - Sensitivitätsanalyse zum Effekt unter Einschluss von Zweit- und Drittereignissen mittels Inzidenzdichterten,
 - Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses von zeitweiliger Modifikation der Studientherapie.

Nachfolgend werden zunächst die Angaben zum Studienverlauf gezeigt (siehe Abschnitt 2.2). Darauf folgt die Bewertung der nachgereichten Auswertungen zu den oben genannten Endpunkten sowie zu Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 2.3). Die tabellarische Darstellung der häufigen UE und SUE (jeweils exklusive Blutungen) sind in Anhang A dargestellt und die Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 2.4.

2.2 Dauer der Behandlung und Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Ticagrelor + ASS	Placebo + ASS
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PEGASUS	N = 5388	N = 5391
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	29,07 [17,73; 35,50]	30,10 [21,20; 35,80]
Mittelwert (SD)	25,23 (12,88)	27,13 (11,53)
Beobachtungsdauer		
Median [Q1; Q3]	32,4 [k. A.]	32,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	31,5 (7,4)	31,3 (7,6)
Gesamtmortalität		
Median [Q1; Q3]	32,6 [k. A.]	32,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	31,7 (7,1)	31,5 (7,3)
ASS: Acetylsalicylsäure; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mittlere / mediane Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer der Patienten sowie die Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtmortalität unterscheiden sich jeweils nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen. Entsprechende Angaben zu Endpunkten der Morbidität fehlen weiterhin (siehe Dossierbewertung A16-15).

2.3 Ergebnisse

Verzerrungspotenzial

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, weil mehr als 10 % der randomisierten Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden (Ticagrelor + ASS: 12,9 %; Placebo + ASS: 12,3 %).

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen), alle relevanten Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen liegt jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Ergebnisse

Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand, Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen), alle relevanten Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Placebo + ASS für die relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS. Die vom pU vorgelegten Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS			Placebo + ASS			Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn ^a MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	N	Werte Studien- beginn ^a MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	
PEGASUS							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	4529	75,5 (17,4)	1,3 (17,3)	4570	75,8 (17,2)	1,2 (17,2)	0,0 [-0,7; 0,8]; p = 0,90
a: Dargestellt ist die Analyse der Werte zum Zeitpunkt EOT. Diese entspricht einer LOCF-Analyse der FAS-Population. b: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung ASS: Acetylsalicylsäure; EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
PEGASUS					
Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen)	5322	601 (11,3)	5331	371 (7,0)	1,62 [1,43; 1,84]; < 0,001 ^a
alle klinisch relevanten Blutungen	5322	659 (12,4)	5331	259 (4,9)	2,55 [2,22; 2,93]; < 0,001 ^a
klinisch relevante nicht schwere Blutungen	5322	542 (10,2)	5331	204 (3,8)	2,66 [2,28; 3,11]; < 0,001 ^a
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) ASS: Acetylsalicylsäure; exkl.: exklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

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

Morbidität

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels der EQ-5D VAS) zeigt sich kein 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.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung betrachtet, die alle Werte umfasst, die zum jeweiligen Behandlungsende der Patienten erhoben wurden („End of Treatment“). Dieses Vorgehen entspricht einer Anwendung des Last Observation Carried Forward (LOCF)-Prinzips. Die Ergebnisse zu einzelnen Zeitpunkten sind nicht sinnvoll interpretierbar, weil sie nur diejenigen Patienten betrachten, die zu der entsprechenden Studienvs. untersucht wurden (z. B. nur ca. 64 % der Patienten zu Monat 30, 20 % der Patienten zu Monat 36).

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (exklusive Blutungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Da für diesen Endpunkt die Präzision der Effektschätzung hoch ist (p-Wert < 0,001) und ausreichend homogene Effekte für Subgruppenanalysen nach Region vorliegen (siehe Abbildung 1 in Anhang C) kann aus der vorliegenden Einzelstudie PEGASUS ein Beleg abgeleitet werden.

Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Alle relevanten Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für die beiden Endpunkte alle relevanten Blutungen (schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen) und klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Da für diese Endpunkte die Präzision der Effektschätzung jeweils hoch ist (p-Wert < 0,001) und jeweils ausreichend homogene Effekte für Subgruppenanalysen nach Region vorliegen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 in Anhang C) kann aus der vorliegenden Einzelstudie PEGASUS für beide der Endpunkte jeweils ein Beleg abgeleitet werden. Es ergibt sich sowohl für den Endpunkt alle relevanten Blutungen als auch für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen ein Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die für die Fragestellung betrachteten Effektmodifikatoren sind in der Dossierbewertung A16-15 beschrieben. Voraussetzungen für einen Beleg oder einen Hinweis auf eine Interaktion sowie für die Darstellung von Subgruppenergebnissen sind ebenfalls in der Dossierbewertung A16-15 benannt.

Der pU liefert bis auf den Endpunkt Gesundheitszustand für alle nachgelieferten Endpunkte auch Subgruppenanalysen. Für den Endpunkt SUE (exklusive Blutungen) lagen im Dossier zwar Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor, aber es fehlten Subgruppenanalysen. Diese legt der pU im Stellungnahmeverfahren vor.

Tabelle 4 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Placebo + ASS für die relevante Teilpopulation der Studie PEGASUS zusammen. Die vom pU nachgelieferten Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 4: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
PEGASUS						
SUE (exkl. Blutungen)						
Geschlecht						
männlich	4073	755 (18,5)	4030	824 (20,4)	0,91 [0,83; 0,99]	0,030 ^a
weiblich	1249	289 (23,1)	1301	287 (22,1)	1,05 [0,91; 1,21]	0,533 ^a
					Interaktion:	0,091 ^b
alle relevanten Blutungen						
Geschlecht						
männlich	4073	480 (11,8)	4030	206 (5,1)	2,31 [1,97; 2,70]	< 0,001 ^a
weiblich	1249	179 (14,3)	1301	53 (4,1)	3,52 [2,62; 4,73]	< 0,001 ^a
					Interaktion:	0,014 ^b
Alter (Jahre)						
< 65	2533	246 (9,7)	2401	109 (4,5)	2,14 [1,72; 2,66]	< 0,001 ^a
65–75	2138	297 (13,9)	2301	112 (4,9)	2,85 [2,32; 3,52]	< 0,001 ^a
> 75	651	116 (1,8)	629	38 (6,0)	2,95 [2,08; 4,18]	< 0,001 ^a
					Interaktion:	0,119 ^b
klinisch relevante nicht schwere Blutungen						
Geschlecht						
männlich	4073	397 (9,7)	4030	164 (4,1)	2,40 [2,01; 2,86]	< 0,001 ^a
weiblich	1249	145 (11,6)	1301	40 (3,1)	3,78 [2,68; 5,31]	< 0,001 ^a
					Interaktion:	0,020 ^b
Alter (Jahre)						
< 65	2533	207 (8,2)	2401	88 (3,7)	2,23 [1,75; 2,84]	< 0,001 ^a
65–75	2138	244 (11,4)	2301	87 (3,8)	3,02 [2,38; 3,83]	< 0,001 ^a
> 75	651	91 (14,0)	629	29 (4,6)	3,03 [2,03; 4,54]	< 0,001 ^a
					Interaktion:	0,172 ^b
Mehrfäß-KHK						
Ja	3278	327 (10,0)	3256	136 (4,2)	2,39 [1,97; 2,90]	< 0,001 ^a
Nein	2043	214 (10,5)	2075	68 (3,3)	3,20 [2,45; 4,17]	< 0,001 ^a
					Interaktion:	0,083 ^b
BMI (kg/m ²)						
< 30	3552	380 (10,7)	3642	136 (3,7)	2,86 [2,37; 3,47]	< 0,001 ^a
≥ 30	1763	162 (9,2)	1681	68 (4,0)	2,27 [1,73; 2,99]	< 0,001 ^a
					Interaktion:	0,174 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) b: eigene Berechnung, Cochran's Q-Test ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body-Mass-Index; exkl.: exklusive; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>

Nebenwirkungen

SUE (exklusive Blutungen)

Für den Endpunkt SUE (exklusive Blutungen) liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS. Da nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und das Subgruppenergebnis im Gegensatz zu dem der gesamten relevanten Teilpopulation statistisch signifikant ist, ergibt sich für die Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie. Das relative Risiko [95 %-Konfidenzintervall (KI)] in der gesamten relevanten Teilpopulation beträgt 0,94 [0,87; 1,02] (siehe Dossierbewertung A16-15, Tabelle 15). Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Frauen ergibt sich daher hinsichtlich SUE (exklusive Blutungen) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich mit einer ASS-Monotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Alle relevanten Blutungen (schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen) und klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für die Endpunkte alle relevanten Blutungen und klinisch relevante nicht schwere Blutungen liegen jeweils Belege und Hinweise für Effektmodifikationen vor.

Für den Endpunkt alle relevanten Blutungen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Mehrgefäß-Koronare-Herzkrankheit (Mehrgefäß-KHK) sowie Body-Mass-Index (BMI) vor.

Für beide Endpunkte handelt es sich jeweils ausschließlich um quantitative Interaktionen. Die Ergebnisse in den jeweiligen Subgruppen unterscheiden sich weder in der Effektrichtung noch im Ausmaß von dem entsprechenden Ergebnis in der gesamten relevanten Teilpopulation. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher sowohl für den Endpunkt alle

relevanten Blutungen als auch den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen auf Basis der gesamten relevanten Teilpopulation der Studie PEGASUS.

2.4 Nachgereichte Sensitivitätsanalysen

SUE

Der pU liefert zum einen eine Auswertung von SUE exklusive Blutungen sowie der als SUE dokumentierten primären Endpunktereignisse. Zum anderen liefert der pU eine Auswertung, die neben den oben genannten Ereignissen zusätzlich alle tödlichen Ereignisse ausschließt.

Die Ergebnisse zu den Sensitivitätsanalysen sind in Anhang B (Tabelle 9) dargestellt. Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Ergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Damit sind sie konsistent mit dem Ergebnis zum Endpunkt SUE (exklusive Blutungen), der in die Dossierbewertung A16-15 eingeschlossen wurde.

Zweit- und Drittereignisse mittels Inzidenzdichterate

Der pU liefert für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall eine Sensitivitätsanalyse zum Auftreten von Zweit- und Drittereignissen mittels Inzidenzdichterate. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse ist in Anhang B (Tabelle 10) dargestellt. Die Sensitivitätsanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Dieser entspricht dem Ergebnis aus der Primäranalyse (Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,80 [0,67; 0,96]; p-Wert = 0,018) (siehe Dossierbewertung A16-15, Tabelle 14).

Insgesamt stellt die Sensitivitätsanalyse unter Heranziehung der Inzidenzdichterate das Ergebnis der Primäranalyse nicht infrage.

Einfluss von zeitweiliger Modifikation der Studientherapie

Wie in der Dossierbewertung A16-15 beschrieben waren in der Studie PEGASUS in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf bei Indikation zur Behandlung mit dem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitor Clopidogrel eine zeitweilige Umstellung der Studienmedikation unter Aufrechterhaltung der Verblindung erlaubt. Patienten im Ticagrelor-Arm erhielten in diesem Fall eine Dosierung von 90 mg anstelle von 60 mg Ticagrelor und Patienten im Placebo-Arm wurde Clopidogrel verabreicht. Details hierzu siehe Dossierbewertung A16-15.

Der pU liefert Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtmortalität und den kombinierten Endpunkt (und seiner Einzelkomponenten), die den Einfluss der zeitweiligen Modifikation der Studientherapie auf den Effekt untersuchen sollen. In diesen Analysen wurden Patienten zum Zeitpunkt der Therapieanpassung zensiert. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der Gesamtpopulation nur ca. 4 % der Patienten eine zeitweilige Therapieanpassung hatten (Ticagrelor + ASS: 3,6 % vs. Placebo + ASS: 4,3 %). Für die Analysen des pU bleibt unklar,

wie viele Patienten zensiert wurden und zu welchen Zeitpunkten sie zensiert wurden. Da die Ergebnisse mit der primären Analyse (siehe Dossierbewertung A16-15) nahezu identisch sind, ist von keiner Verzerrung aufgrund von Zensierungen auszugehen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Anhang B (Tabelle 11) dargestellt.

Mortalität – Gesamtmortalität

Die Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Gesamtmortalität zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Das Ergebnis ist somit konsistent mit der in der Dossierbewertung A16-15 eingeschlossenen Auswertung.

Morbidität – Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall (und entsprechende Einzelkomponenten)

Die Sensitivitätsanalyse zum kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS gegenüber Placebo + ASS. Innerhalb der Einzelkomponenten zeigt sich für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt jeweils ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor + ASS. Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt sind die Ergebnisse damit konsistent mit denen, die in die Dossierbewertung A16-15 eingeschlossen wurden.

Zusammenfassung

Insgesamt führen die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht zu einer von der Dossierbewertung A16-15 abweichenden Einschätzung.

3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums und der der Dossierbewertung A16-15 dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Tabelle 5 zeigt die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie PEGASUS.

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b	
Mortalität			
Gesamt mortalität	4,4 % ^c vs. 5,4 % ^c HR: 0,80 [0,67; 0,96] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering	
Morbidität			
kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	7,9 % ^c vs. 9,6 % ^c HR: 0,80 [0,70; 0,91] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering	
Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	4,8 % ^c vs. 5,6 % ^c HR: 0,83 [0,70; 0,99] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering	
instabile Angina Pectoris	0,7 % ^c vs. 0,6 % ^c HR: 1,10 [0,66; 1,82] p = 0,714	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Morbidität			
Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	1,5 % ^c vs. 2,0 % ^c HR: 0,74 [0,55; 1,01] p = 0,058		
Alter (Jahre)	< 65	1,0 % ^c vs. 1,9 % ^c HR: 0,48 [0,28; 0,81] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	65–75	1,8 % ^c vs. 1,7 % ^c HR: 1,14 [0,71; 1,84] p = 0,579	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	> 75	2,6 % ^c vs. 4,0 % ^c HR: 0,69 [0,35; 1,34] p = 0,269	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TIA	0,2 % ^c vs. 0,3 % ^c HR: 0,66 [0,30; 1,48] p = 0,315	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Änderung MW: 1,3 vs. 1,2 MD: 0,0 [-0,7; 0,8] p = 0,90	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
		Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen			
SUE (exkl. Blutungen) ^d		19,6 % vs. 20,8 % RR: 0,94 [0,87; 1,02] p = 0,130	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Geschlecht	männlich	18,5 % vs. 20,4 % RR: 0,91 [0,83; 0,99] p = 0,03 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
	weiblich	23,1 % vs. 22,1 % RR: 1,05 [0,91; 1,21] p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen)		11,3 % vs. 7,0 % RR: 1,62 [1,43; 1,84] RR: 0,62 [0,54; 0,70] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
alle klinisch relevanten Blutungen		12,4 % vs. 4,9 % RR: 2,55 [2,22; 2,93] RR: 0,39 [0,34; 0,45] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Blutungen			
Mehrgefäß-KHK	Ja	3,1 % vs. 1,0 % RR: 3,10 [2,10; 4,57] RR: 0,32 [0,22; 0,48] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
	Nein	2,1 % vs. 1,3 % RR: 1,64 [1,01; 2,67] RR: 0,61 [0,38; 0,99] ^e p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
klinisch relevante nicht schwere Blutungen	10,2 % vs. 3,8 % RR: 2,66 [2,28; 3,11] RR: 0,38 [0,32; 0,44] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoen	13,9 % vs. 5,7 % RR: 2,42 [2,13; 2,75] RR: 0,41 [0,36; 0,47] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse d: Ereignisse, welche zum Tode führten sind enthalten e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol-5D; exkl.: exklusive; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor im Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zu ASS-Monotherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Blutungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mehrgefäß-KHK Hinweis auf höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ▫ keine Mehrgefäß-KHK Hinweis auf höheren Schaden; Ausmaß: gering
Morbidity - schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall (kombinierter Endpunkt) Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering ▪ Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering ▪ Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter < 65 Jahre Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen) Beleg auf höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ▪ Dyspnoen Beleg für höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ▪ klinisch relevante nicht schwere Blutungen Beleg für höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE (exkl. Blutungen) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Männer: Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: gering 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt nicht erhoben 	
ASS: Acetylsalicylsäure; inkl.: inklusive; KHK: koronare Herzkrankheit; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Positive Effekte zeigen sich für die Mortalität sowie für schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen in der Endpunktkategorie Morbidity. 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 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Innerhalb der Einzelkomponenten dieses Endpunkts gibt es für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) für Patienten < 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE bei Männern vor.

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 3 Endpunkte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit jeweils der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich. Die Endpunkte Abbruch wegen UE und Dyspnoen sind nicht unabhängig voneinander, weil der Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UE zum Teil auf Abbruch wegen Dyspnoen beruht.

Im Vergleich zur Dossierbewertung A16-15 kommen für die Abwägung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE bei Männern (Ausmaß: gering) sowie ein Beleg für einen höheren Schaden für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen bei allen Patienten (Ausmaß: beträchtlich) dazu. Wie auch in der mündlichen Anhörung diskutiert, liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor [8]. Vor dem Hintergrund, dass mittels der vom pU nachgelieferten Daten der höhere Schaden durch Ticagrelor + ASS im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch einen weiteren Endpunkt belegt wird und wegen der Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen die negativen Effekte die positiven Effekte 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 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie.

Dies weicht von der Dossierbewertung A16-15 ab, deren Resultat ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie war [1].

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

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-15 [online]. 29.06.2016 [Zugriff: 10.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 405). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-15_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Astra Zeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 405: Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-15. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/225/#tab/Beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Astra Zeneca. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multinational trial, to assess the prevention of thrombotic events with ticagrelor compared to placebo on a background of acetyl salicylic acid (ASA) therapy in patients with history of myocardial infarction [PEGASUS: PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group]: study D5132C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2016.
4. Astra Zeneca. Ticagrelor (Brilique 60 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 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; Modul 4 A: medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 16.03.2016 [Zugriff: 10.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1424/2016-03-16_Modul4A_Ticagrelor.pdf.
5. AstraZeneca. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multinational trial, to assess the prevention of thrombotic events with ticagrelor compared to placebo on a background of acetyl salicylic acid (ASA) therapy in patients with history of myocardial infarction [PEGASUS: PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group]: study D5132C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-15 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/225/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].

Anhang A – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 7: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ticagrelor + ASS N = 5322	Placebo + ASS N = 5331
PEGASUS		
Gesamtrate UE	3762 (70,7)	3606 (67,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1169 (22,0)	1233 (23,1)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	240 (4,5)	271 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	456 (8,6)	419 (7,9)
Psychiatrische Erkrankungen	264 (5,0)	244 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	701 (13,2)	667 (12,5)
Herzerkrankungen	598 (11,2)	656 (12,3)
Gefäßerkrankungen	470 (8,8)	483 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1078 (20,3)	670 (12,6)
Dyspnoe	648 (12,2)	245 (4,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1018 (19,1)	942 (17,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	344 (6,5)	361 (6,8)
Skelermuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	970 (18,2)	1054 (19,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	267 (5,0)	268 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	695 (13,1)	775 (14,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	268 (5,0)	302 (5,7)
Untersuchungen	328 (6,2)	322 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	428 (8,0)	399 (7,5)
a: MedDRA Version 17.0 ASS: Acetylsalicylsäure; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 8: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ticagrelor + ASS N = 5322	Placebo + ASS N = 5331
PEGASUS		
Gesamtrate SUE	1044 (19,6)	1111 (20,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	165 (3,1)	197 (3,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	133 (2,5)	151 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	69 (1,3)	65 (1,2)
Herzkrankungen	230 (4,3)	224 (4,2)
Vorhofflimmern	54 (1,0)	39 (0,7)
Gefaesserkrankungen	67 (1,3)	91 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	85 (1,6)	82 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (1,7)	91 (1,7)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	97 (1,8)	112 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	53 (1,0)	50 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	118 (2,2)	135 (2,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	71 (1,3)	79 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	91 (1,7)	71 (1,3)
a: MedDRA Version 17.0		
ASS: Acetylsalicylsäure; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen**Ergebnisse zum Endpunkt SUE (exkl. Blutungen, Ereignisse des primären Endpunkts) und zum Endpunkt SUE (exkl. Blutungen, Ereignisse des primären Endpunkts, alle tödlichen Ereignisse)**

Tabelle 9: Sensitivitätsanalysen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
PEGASUS					
SUE (exkl. Blutungen, Ereignisse des primären Endpunkts)	5322	999 (18,8)	5331	1039 (19,5)	0,96 [0,89; 1,04]; 0,522 ^a
SUE (exkl. Blutungen, Ereignisse des primären Endpunkts, alle fatalen Ereignisse)	5322	974 (18,3)	5331	1016 (19,1)	0,96 [0,89; 1,04]; 0,324 ^a
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]. ASS: Acetylsalicylsäure; exkl.: exklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Zweit- und Drittereignissen mittels Inzidenzdichterate

Tabelle 10: Sensitivitätsanalysen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS IDR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Anzahl rekurrenter Ereignisse n	N	Anzahl rekurrenter Ereignisse n	
PEGASUS					
kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	k. A.	477	k. A.	589	0,80 [0,68; 0,94]; 0,007
ASS: Acetylsalicylsäure; IDR: Inzidenzdichterate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl rekurrenter Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Einfluss von zeitweiliger Modifikation der Studientherapie

Tabelle 11: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss von zeitweiliger Modifikation der Studientherapie (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ticagrelor + ASS		Placebo + ASS		Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (% ^a)	
PEGASUS					
Mortalität (Zeit bis zum Ereignis)					
Gesamt mortalität	5388	k. A. 193 (3,6)	5391	k. A. 241 (4,5)	0,79 [0,66; 0,96]; 0,016
kardiovaskuläre Mortalität	5388	k. A. 112 (2,1)	5391	k. A. 158 (2,9)	0,70 [0,55; 0,89]; 0,004
Morbidität (Zeit bis zum Ereignis)					
kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall	5388	k. A. 361 (6,7)	5391	k. A. 456 (8,5)	0,78 [0,68; 0,90]; < 0,001
Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)	5388	k. A. 220 (4,1)	5391	k. A. 270 (5,0)	0,81 [0,67; 0,96]; 0,017
Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)	5388	k. A. 69 (1,3)	5391	k. A. 92 (1,7)	0,74 [0,54; 1,01]; 0,060
a: Wahrscheinlichkeiten aus Kaplan-Meier-Analyse ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Anhang C – Subgruppenanalysen nach geografischer Region zur Prüfung der Ergebniskonsistenz

Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Abbruch wg. UE (exkl. Blutungen) nach Region

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

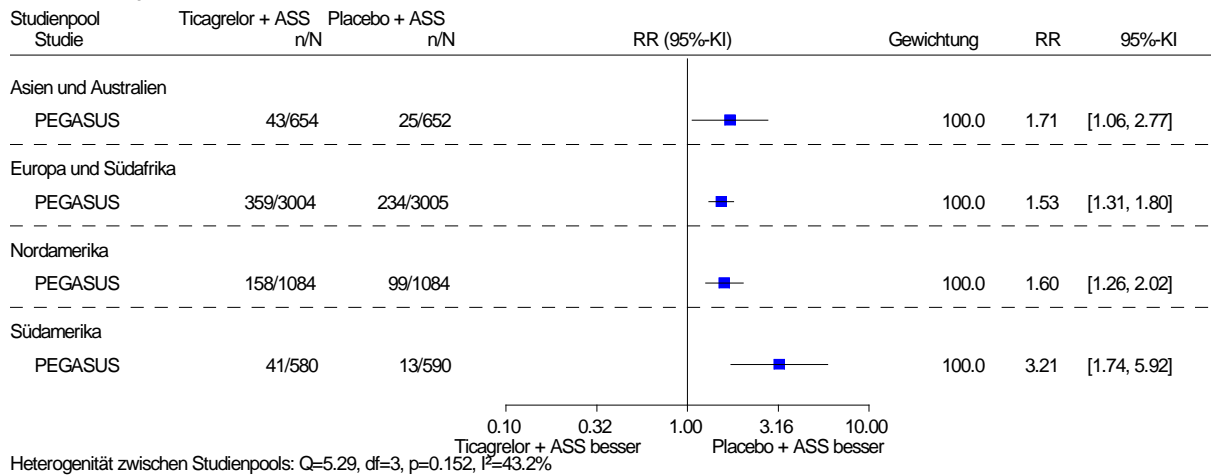


Abbildung 1: Abbruch wegen UE (exkl. Blutungen) – Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Alle klinisch relevanten Blutungen nach Region

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

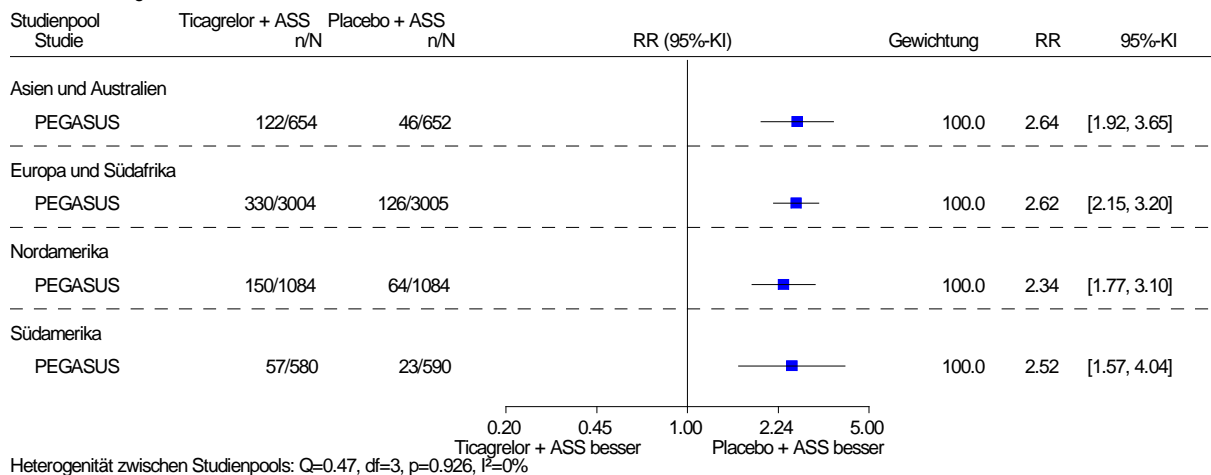


Abbildung 2: Alle relevanten Blutungen – Subgruppenanalysen nach geografischer Region

Ticagrelor + ASS vs. Placebo + ASS

Alle klinisch relevante nicht schwere Blutungen nach Region
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

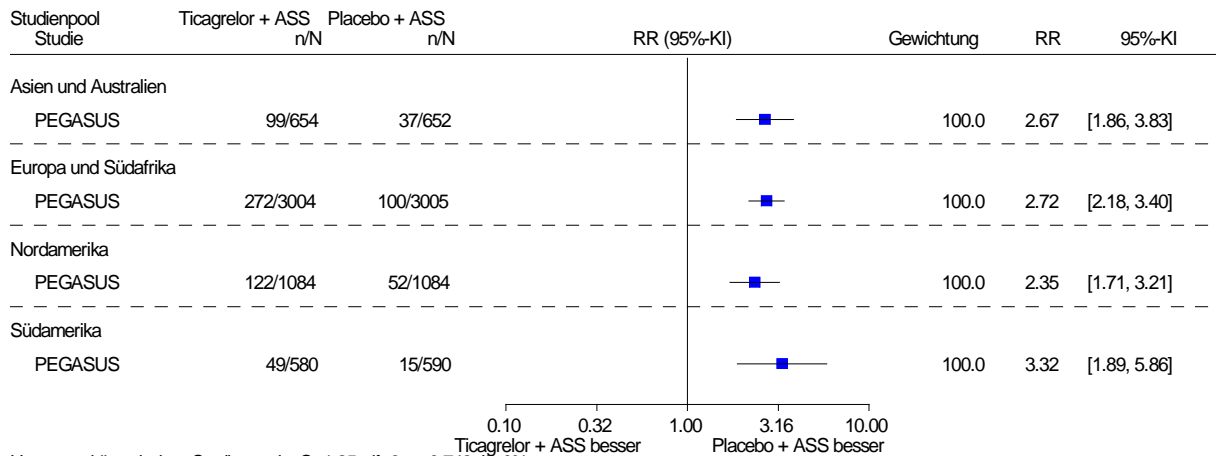


Abbildung 3: Alle relevanten nicht schweren Blutungen – Subgruppenanalysen nach geografischer Region