

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Der G-BA hat mit Schreiben vom 21.01.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ticagrelor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 04.07.2011 übermittelt.

Die Nutzenbewertung von Ticagrelor + Acetylsalicylsäure (ASS) erfolgte gegenüber

- Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI),
- Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentöser Behandlung,
- Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde,
- ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor (PLATO und TRITON). Beide Studien waren doppelblind, randomisiert und aktiv kontrolliert. In der PLATO-Studie wurde die Behandlung mit Ticagrelor + ASS mit einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS verglichen. In der TRITON-Studie wurden Prasugrel + ASS und Clopidogrel + ASS verglichen. Auf Basis dieser Studien (direkter und indirekter Vergleich) waren Daten zu 2 der 4 o.g. Indikationen (IA/NSTEMI und STEMI [PCI]) verfügbar. Zu den Indikationen STEMI (medikamentös) und STEMI (CABG) wurden keine ausreichenden Daten vorgelegt.

Bei beiden Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für Ticagrelor bzw. Prasugrel. In beiden Fällen führten Subgruppenanalysen zu einer Einschränkung der Zulassung. Für die vorliegende Bewertung wurden daher jeweils Analysen herangezogen, die weitgehend nur Patienten enthielten, die gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus der Arzneimittel behandelt wurden.

Für die 4 oben genannten Indikationen zeigten sich folgende Ergebnisse:

#### **IA/NSTEMI**

Für die Bewertung in der Indikation IA/NSTEMI stand als einzige Studie die PLATO-Studie zur Verfügung (direkter Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Wegen der besonderen Güte und ausreichenden Größe der PLATO-Studie konnten aus den Daten Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

***Mortalität***

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen für beide Endpunkte.

***Morbidität***

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor für Myokardinfarkte und den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts Myokardinfarkt (Einschluss von Myokardinfarkten, die allein aufgrund von Enzymveränderungen diagnostiziert wurden) erfolgte eine Herabstufung der Aussagekraft des Nachweises (von Beleg zu Hinweis). Daher gibt es für den Endpunkt Myokardinfarkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Das Ergebnis des kombinierten Endpunkts wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sich bei den beiden Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt bereits alleine ein Vorteil zeigte und bezüglich der dritten Komponente Schlaganfall auch numerisch praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand.

Das Ergebnis für Schlaganfälle war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Schlaganfall ist nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

***Nebenwirkungen***

Das Ergebnis für schwere Blutungen, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden für diese 3 Endpunkte ist nicht belegt.

Für unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie für die Einzelereignisse Dyspnoe und Bradykardie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ticagrelor. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden für Dyspnoe und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Bradykardie ergibt sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Beleg für einen größeren Schaden.

**STEMI (medikamentös)**

In der PLATO-Studie wurden auch Patienten untersucht, die nach einem STEMI medikamentös behandelt wurden. Seitens des pU wurden jedoch keine separaten Ergebnisse für STEMI (medikamentös) vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**STEMI (PCI)**

Für die Bewertung in der Indikation STEMI (PCI) lag keine Studie vor, in der Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS direkt verglichen wurden. Die Bewertung erfolgte mittels eines indirekten Vergleichs der Ergebnisse der Studien PLATO (Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS) und TRITON (Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS). Das Verzerrungspotenzial war bei beiden Studien sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Aufgrund des indirekten Vergleichs war die Aussagekraft der Nachweise jedoch verringert.

***Mortalität, Morbidität***

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis zum kombinierten Endpunkt wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sich auch bei den Einzelkomponenten alleine jeweils kein Vorteil zeigte. Ein Zusatznutzen für die 4 verbleibenden Endpunkte ist nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

***Nebenwirkungen***

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer Schaden für diese 3 Endpunkte ist nicht belegt. Für andere unerwünschte Ereignisse ergaben sich Limitationen in der Endpunktverfügbarkeit. Insbesondere zu Blutungsereignissen (schwere Blutungen, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen) lagen keine adäquaten Daten vor.

**STEMI (CABG)**

Für die Indikation STEMI (CABG), Vergleich Ticagrelor + ASS vs. ASS, wurden seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor wie folgt bewertet:

Es gibt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für die Indikation IA/NSTEMI. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Ein Zusatznutzen in den Indikationen STEMI (medikamentös), STEMI (PCI) oder STEMI (CABG) gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS, Prasugrel + ASS bzw. ASS-Monotherapie ist nicht belegt.

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