



**DGK.**

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

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-0  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: info@dgk.org  
Web: www.dgk.org

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

**Ticagrelor**

**Projektnummer IQWiG A16-15  
IQWiG Bericht Nr. 405 vom 29. Juni 2016  
Vorgangsnummer 2016-04-01-D-220**

**Inhaltsangabe**

- 1. Einleitung**
- 2. Stand des Wissens**
- 3. Dossier und Bewertung von Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt)**
  - 3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie**
  - 3.2 Studien**
  - 3.3 Endpunkte**
  - 3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**
  - 3.5 Bericht des IQWiG**
  - 3.6 Ausmaß des Zusatznutzens**
- 4. Literatur**
- 5. Autoren**

## 1. Einleitung

Das Ziel einer oralen antithrombozytären Therapie bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ist die Prävention erneuter thrombotischer Ereignisse wie Re-Infarkten oder Stentthrombosen im Falle einer vorausgegangenen Stentimplantation. Während der Nutzen einer langfristigen bzw. dauerhaften Einnahme von ASS als gesichert anzusehen ist (1), ist die Erforschung des Nutzen-Risiko-Profiles einer prolongierten dualen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus ADP-Rezeptor-Antagonist wie Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel) Gegenstand zahlreicher groß angelegter klinischer Studien der vergangenen Jahre gewesen (2, 3).

Der klinische Nettonutzen (net-clinical benefit) sämtlicher Therapieregime zur Thrombozytenaggregationshemmung ergibt sich durch das bestmögliche Verhältnis zwischen der Verhinderung von thrombotischen Ereignissen und einer möglichen Induktion von Blutungskomplikationen. Es ist hier zu beachten, dass sowohl ischämische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkte) als auch Blutungskomplikationen einen signifikanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko kardiovaskulärer Patienten gezeigt haben (4). Jegliche Intensivierung oder Verlängerung einer antithrombozytären Therapie sollte somit in Abwägung aller bekannten Risiken (Thrombosen vs. Blutungen) erfolgen. Auch die Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens neuer Therapieregime sollte in Abwägung des Thrombose- und Blutungsrisikos erfolgen.

## 2. Stand des Wissens

Auf Basis der Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54 Studie (im folgenden PEGASUS genannt) erfolgte durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 18. Februar 2016 die Zulassung für die Therapie mit Ticagrelor 60 mg (zweimal täglich) in Kombination mit ASS als Langzeittherapie:

*Ticagrelor, gleichzeitig eingenommen mit ASS, ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (5)*

In die Zulassungsstudie PEGASUS (3) wurden insgesamt 21,162 Patienten im Alter von  $\geq$  50 Jahre mit einem 1-3 Jahre zurückliegenden Myokardinfarkt und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses eingeschlossen. Um als Hochrisikopatient zu qualifizieren, musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Alter  $\geq$  65 Jahre, Diabetes mellitus mit Indikation zur medikamentösen Therapie, ein zweiter vorangegangener spontaner Myokardinfarkt in der Anamnese, das Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung, oder eine chronische Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml pro Minute. Ausschlusskriterien waren u.a. die Indikation zur Antikoagulation, eine vorbestehende Blutungsneigung, ein ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, oder eine stattgehabte gastrointestinale Blutung innerhalb der vorangegangenen 6 Monate. Die Patienten wurden im Verhältnis

1:1:1 in die Behandlungsarme (a) Ticagrelor 90 mg zweimal täglich, (b) Ticagrelor 60 mg zweimal täglich oder (c) Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten zusätzlich niedrig dosiert (75 mg-150 mg/Tag) Acetylsalicylsäure (ASS) als Standard- und Basistherapie zur Thrombozytenaggregationshemmung. Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Mortalitätsraten und Sicherheitsendpunkte wie Blutungen und (schwere) unerwünschte Nebenwirkungen waren ebenfalls Gegenstand der klinischen Beobachtung. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 33 Monate.

Auf Basis der Studiendaten des Gesamtkollektivs wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses eine Zulassungspopulation definiert, die im besonderen Maße von einer Therapie mit Ticagrelor profitieren soll. Die Einschränkungen für die Definition des Zulassungskollektivs ergeben sich im Wesentlichen durch zwei entscheidende Aspekte:

- I. Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass die Population unter einer Therapie mit Ticagrelor **60 mg** zweimal täglich einen größeren klinischen Nettonutzen hat als die Gruppe der Patienten, die sich unter einer Therapie mit Ticagrelor **90 mg** zweimal täglich befinden.
- II. Subgruppenanalysen zeigten auch einen besonderen Benefit für Patienten mit (a) **maximal 2 Jahre zurückliegendem Myokardinfarkt** sowie für Patienten (b) **ohne oder maximal 12 monatiger Unterbrechung** einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung vor Einschluss in die Studie.

Durch die o.g. Einschränkungen unter I.) und II.) gingen ca. 75% der Patienten der PEGASUS Studie (=Zulassungspopulation) in die Analysen und die Bewertung seitens des IQWiG ein (5388/7045 Patienten im Ticagrelor 60 mg Arm, 5391/7067 Patienten im Placebo-Arm).

### **3. Dossier und Bewertung von Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt)**

#### **3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als Vergleichstherapie legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entsprechend der Empfehlung des pharmazeutischen Unternehmens (pU) eine ASS-Monotherapie in niedriger Dosis (75 – 175 mg/Tag) fest. Ferner wird neben der Therapie mit ASS eine weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der vorliegenden Komorbiditäten vorausgesetzt. Hierunter wird der Einsatz von Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern subsummiert. Außerdem setzt man eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, Einstellung des Rauchens, körperliches Training) voraus.

Wir teilen die Einschätzung der Wahl einer ASS-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Therapie hat sich in der Vergangenheit in vergleichbaren Populationen fest etabliert und wird somit auch in allen relevanten Leitliniendokumenten (1) als Standardtherapie empfohlen und festgelegt.

### 3.2 Studien

Die frühe Nutzenbewertung von Ticagrelor 60 mg in o.g. Indikation beruht ausschließlich auf den Ergebnissen der PEGASUS Studie (3), einer randomisierten und kontrollierten Studie (RCT), die die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Ticagrelor Dosierungen (60 oder 90mg zweimal täglich) als zusätzliche Therapie (=duale Plättchenhemmung) vor dem Hintergrund einer ASS-Monotherapie evaluiert hat. Im Gesamtkollektiv der Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) für die Therapie mit Ticagrelor 90 mg vs. Placebo (HR 0.85, 95% CI 0.75 – 0.96, P=0.008) und für die Therapie mit Ticagrelor 60 mg vs. Placebo (HR 0.84, 95% CI 0.74 – 0.95, P=0.004). Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtmortalität als auch bezüglich der kardiovaskulären Mortalität zeigten sich im Gesamtkollektiv der PEGASUS Studie für keinen der beiden Ticagrelor-Arme. Für den primären Sicherheitsendpunkt (TIMI Major Blutungen) zeigten sich signifikant mehr Blutungen für die Therapie mit Ticagrelor 90 mg vs. Placebo (HR 2.69, 95% CI 1.96 – 3.70, P<0.001) und für die Therapie mit Ticagrelor 60 mg vs. Placebo (HR 2.32, 95% CI 1.68 – 3.21, P<0.001). Das Blutungsrisiko war somit für die Dosierung Ticagrelor 60 mg geringer als für die Dosierung Ticagrelor 90 mg, für beide Dosierungen in der Kombination mit ASS jedoch signifikant höher, als das Blutungsrisiko einer ASS-Monotherapie (Vergleichstherapie).

Als weitere RCTs mit der Prüfmedikation Ticagrelor sind die PLATO (6) und die SOCRATES Studie (7) zu nennen. Da aber die klinischen Fragestellungen und teilweise auch die Patientenkollektive von der hier diskutierten Indikationsstellung differieren, können aus diesen beiden Studien keine relevanten Informationen für die Nutzenbewertung bei o.g. Indikation gewonnen werden.

### 3.3 Endpunkte

Die Beurteilung des therapeutischen (Zusatz-) Nutzens von Ticagrelor 60 mg im Studienkollektiv basiert im Wesentlichen auf folgenden Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten:

#### Wirksamkeitsendpunkte:

- Gesamtmortalität
- Morbidität (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)
- Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)
- Instabile Angina pectoris
- Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)
- TIA

#### Sicherheitsendpunkte:

- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE, exklusive Blutungen)

- Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (inklusive Blutungen)
- Schwere Blutungen (gemäß PLATO Definition)
- Dyspnoe

Für weitere vom IQWiG gewünschte Endpunkte wie Gesundheitszustand (nach EQ-5D VAS [visuelle Analogskala]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen im analysierten Studienkollektiv keine verwertbaren Daten zur Verfügung.

### **3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**

Von den insgesamt 21.162 Patienten der PEGASUS Studie wurden 924 Patienten in Deutschland rekrutiert. Länderspezifische Analysen zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der Studie liegen nicht vor. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse (3) ergab sich aber kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Herkunfts-Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien) und den Behandlungseffekten beider Dosen im Hinblick auf die wesentlichen klinischen Endpunkte der Studie. Ferner existieren auch darüber hinaus keine Daten, die den Schluss zulassen würden, die Ergebnisse der hier diskutierten Analysen zu Ticagrelor 60 mg in o.g. Indikation seien nicht auf Deutschland übertragbar.

### **3.5 Bericht des IQWiG**

Das IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung vom 29.06.2016 (8) ausführlich Stellung zu den Ergebnissen der PEGASUS Studie.

Als wesentliche positive Effekte von Ticagrelor 60mg in Kombination mit ASS in o.g. Indikation betont das IQWiG die Reduktion der Gesamtmortalität und des kombinierten ischämischen Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall) gegenüber der Vergleichstherapie bestehend aus ASS. Für den isolierten Endpunkt Myokardinfarkt wird ebenfalls die Risikoreduktion unter einer Kombinationstherapie mit Ticagrelor und ASS betont. Für all diese Wirksamkeitsendpunkte ergeben sich laut IQWiG „Hinweise für einen geringen Zusatznutzen“. Für den Endpunkt Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv der Zulassungspopulation, und somit sieht das IQWiG hier keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Wesentliche negative Effekte ergeben sich bei den (schweren) Blutungen sowie im Bereich anderer schwerwiegender und nicht schwerer Nebenwirkungen (u.a. ausgeprägte Häufung einer Dyspnoesyndromatik unter Ticagrelor). Insbesondere für den Endpunkt „schwere Blutungen“ resümiert das IQWiG, dass hier ein „Hinweis auf einen höheren Schaden“ durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie besteht. Da sich bezüglich des Endpunkts Dyspnoe statistisch hochsignifikante Unterschiede zuungunsten von Ticagrelor plus ASS gegenüber Placebo plus ASS zeigten und da diese Unterschiede sich homogen in sämtlichen Subgruppenanalysen nachweisen ließen, sieht das IQWiG hier einen „Beleg für einen Schaden“ durch die Kombinationstherapie. Das IQWiG resümiert aber auch zusammenfassend, dass die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere in Bezug auf den Endpunkt Gesamtmortalität, nicht infrage stellen.

Wir halten die Argumentation des IQWiG für insgesamt schlüssig und gut begründet. Das IQWiG misst dem Endpunkt „Gesamtmortalität“ in seiner abschließenden Bewertung eine hohe Bedeutung bei, was aus unserer Sicht absolut nachvollziehbar ist. Der mögliche Nutzen jeglicher additiven Therapie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollte sich ultimativ auch auf Ebene der Gesamtmortalität zeigen. Auch wenn das Ausmaß des positiven Effektes hier als vergleichsweise gering einzustufen ist, so zeigen sich doch im Zulassungskollektiv – anders als im Gesamtkollektiv von PEGASUS - statistisch signifikante Unterschiede sowohl für die Gesamtmortalität (HR 0.80, 95% CI 0.67-0.96, P=0.018), als auch für die kardiovaskulären Todesfälle (HR 0.71, 95% CI 0.56-0.90, P=0.004).

### 3.6. Ausmaß des Zusatznutzen

Auf Basis der dargelegten Ergebnisse eines definierten Kollektivs innerhalb der PEGASUS Studie wurde bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **„Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“** definiert. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt durch das IQWiG in einer Abstufung, welche von nicht quantifizierbar (geringste Stufe), über „gering“, „beträchtlich“ bis hin zu „erheblich“ (höchste Stufe) reicht. Die Einschätzung des IQWiG eines geringen Zusatznutzens einer Kombinationstherapie bestehend aus Ticagrelor 60mg plus ASS gegenüber einer ASS Monotherapie deckt sich nicht mit der Gesamteinschätzung des pU. Das pU sieht als Fazit im eingereichten Dossier (9) auf Basis der Daten und in Abwägung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte einen *Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen* von Ticagrelor 60mg/ASS gegenüber der Vergleichstherapie (ASS Monotherapie).

Erklärend für die Einstufung des Zusatznutzens führt das IQWiG an, dass sich für eine Kombinationstherapie aus Ticagrelor 60 mg plus ASS versus einer ASS Monotherapie positive wie auch negative Effekte zeigen. Wir teilen die Einschätzung des IQWiG (a) in Bezug auf das Vorhandensein und (b) hinsichtlich der Graduierung des Zusatznutzens als „gering“. Folgende Aspekte sind in diesem Zusammenhang für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung:

- Der positive und statistisch signifikante Effekt einer Kombinationstherapie mit 60 mg Ticagrelor (HR 0.80, 95% CI 0.67-0.96, P=0.02) findet sich im Zulassungskollektiv der PEGASUS Studienkohorte (n=5388 Patienten im Ticagrelor-Arm, n=5391 Patienten im Placebo-Arm). Im Gesamtkollektiv der PEGASUS Subpopulation, die mit Ticagrelor 60 mg behandelt wurde (n=7045), zeigten sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n=7067) numerisch ebenfalls weniger Todesfälle, allerdings war hier der Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität im Vergleich zu ASS Monotherapie nicht statistisch signifikant (HR 0.89, 95% CI 0.76-1.04, P=0.14). Aus statistischer Sicht sind weder das Gesamtkollektiv, noch die Zulassungspopulation seitens der Fallzahl entsprechend aufgestellt, um mit ausreichender statistischer Power Signifikanzen für den Endpunkt Mortalität herauszuarbeiten. Die tatsächliche

Fallzahlkalkulation der Studie beruhte für den Ticagrelor 60 mg Arm auf einer 19%igen Risikoreduktion für den primären, kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) bei einer Power von 83% ( $\alpha=0.026$ ) (3). Dieser Sachverhalt erklärt aus unserer Sicht auch die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen der Begutachtung Hinweise aber keine Belege für einen Zusatznutzen sieht. Studien mit noch größeren Patientenkollektiven wären notwendig, um für einen Vergleich der Mortalitätstraten (Ticagrelor 60 mg vs. Placebo) hohe statistische Sicherheit zu erzielen.

- Aufgrund des fehlenden Unterschiedes in der kardiovaskulären Mortalität im Gesamtkollektiv der PEGASUS Studie müssen entsprechend dem Studienprotokoll („hierarchical testing procedure“) auch die Analysen aller anderen Endpunkte rein explorativer Natur bleiben.
- Der klinische Nutzen einer prolongierten dualen Plättchenhemmung, wie in PEGASUS evaluiert, wird auch durch die Compliance seitens der regelmäßigen Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer bestimmt. Hier ist kritisch anzuführen, dass ca. 30% der Patienten, die in PEGASUS unter einer Therapie mit Ticagrelor standen, diese Therapie frühzeitig abgebrochen haben (10). Unerwünschte Nebenwirkungen wie Blutungen und das Auftreten von Dyspnoe waren die häufigsten Gründe für einen frühzeitigen Therapieabbruch. Das deutlich gehäufte Auftreten von Dyspnoe im Vergleich der beiden Studienarme (Ticagrelor 60 mg plus ASS vs. Placebo plus ASS,  $P<0.001$ ) veranlasste das IQWiG dazu, einen *Beleg für einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS* anzusehen. Wir teilen hier die Bedenken seitens des IQWiG und die hohe Zahl der Therapieabbrüche muss im Rahmen einer Gesamtbewertung als bedenklich eingestuft werden. Sicherlich handelt es sich hier um ein relevantes Problem im klinischen Alltag im Rahmen der medikamentösen Therapie von Post-Infarktpatienten.

## ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend sehen wir daher durch die PEGASUS TIMI-54 Studie einen Hinweis für einen vorhandenen, wenn auch geringen Zusatznutzen für Hochrisiko-Patienten, die bezüglich Ihres Risikoprofils und Ihrer Charakteristika der Zulassungspopulation entsprechen.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

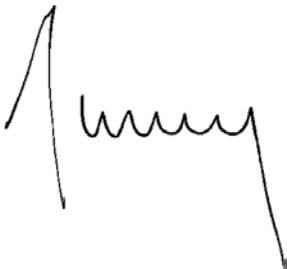
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Christian W. Hamm  
Mitglied des  
geschäftsführenden Vorstands der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Steffen Massberg  
Federführender Autor  
Mitglied der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Stephan Baldus  
Vorsitzender  
Kommission für Klinische Kardiologie



Prof. Dr. Bernd Nowak  
Vorsitzender des Ausschuss AMNOG  
PG 03 - Leistungsbewertung in der  
Kardiologie

#### 4. Literatur

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541-619.
2. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 385: 792-8.
3. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791-800.
4. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 690-7.
5. <http://www.fachinfo.de/pdf/012751>
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045-57.
7. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016; 375: 35-43.
8. [https://www.iqwig.de/download/A16-15\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-15_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
9. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/>
10. Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: A secondary analysis of the pegasus-timi 54 trial. JAMA Cardiology 2016; 1: 425-32.

## 5. Autoren

*Diese Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von*

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

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

Prof. Dr. Steffen Massberg (München) - *federführend*

Prof. Dr. Dirk Sibbing (München)

Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)

Prof. Dr. Meinrad Gawaz (Tübingen)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

Prof. Dr. Ulf Landmesser (Berlin)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)