

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
10 februari 2011

Uw kenmerk  
Farma-3050566

Datum  
26 mei 2011

Ons kenmerk  
ZA/2011056166

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH-rapport 11/31: ticagrelor (Brilique®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 februari heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot ticagrelor (Brilique®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten, waaronder CFH rapport 11/31:, die als bijlagen zijn toegevoegd.

Ticagrelor is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten die per stuk 90 mg actieve stof bevatten.

De geregistreerde indicatie luidt als volgt. In combinatie met acetylsalicylzuur (ASA): preventie van atherosclerotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris, myocardinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-elevatie [STEMI]), met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of coronary artery bypass grafting (CABG) ondergaan.

Bij de behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom heeft ticagrelor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel.

Opname van ticagrelor op lijst 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op € 17 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie. Als ticagrelor ook off-label toegepast wordt voor dezelfde indicaties als clopidogrel kunnen de kosten oplopen tot € 24 miljoen per jaar. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat ticagrelor gaat gebruiken i.p.v. clopidogrel of prasugrel, en het marktaandeel van generiek clopidogrel dat vervangen wordt door ticagrelor. De kosteneffectiviteit van ticagrelor is voldoende onderbouwd.

Samenvattend adviseert het CVZ u om ticagrelor op te nemen op lijst 1B. Voor het inperken van off-label gebruik kunt u overwegen om aan te sluiten bij de bestaande bijlage 2-voorwaarden voor clopidogrel en prasugrel zoals gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas, uitgave 2010 pagina 1255.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
wnd. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 11/31: Ticagrelor (Brilique®)**

Vastgesteld in de CFH vergadering van 23 mei 2011

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail [info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)  
Internet [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

***Volgnummer***

2011018027

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting	
1	1. Inleiding	
1	2. Nieuwe chemische verbinding	
1	2.a. Ticagrelor (Brilique®)	
1	2.a.1. Voorstel fabrikant	
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS	
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid	
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS	
	.	
3	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling	
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde	
	.	
4	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid	
4	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid	
	.	
4	2.d.1. Kostenconsequentieraming	
4	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming	
5	3. Conclusie	

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister Volksgezondheid, Welzijn en sport dd. 10 februari 2011
2. Farmacotherapeutisch rapport ticagrelor (Brilique®)
3. Farmacoeconomisch rapport ticagrelor (Brilique®)
4. Kostenconsequentieraming ticagrelor (Brilique®)

## 1. Inleiding

In de brief van 20 februari 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over ticagrelor (Brilique®).

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### *Samenstelling Geregistreerde indicatie*

### *2.a. Ticagrelor (Brilique®)*

Ticagrelor, filmomhulde tablet 90 mg.

In combinatie met acetylsalicylzuur (ASA): preventie van atherosclerotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris, myocardinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-elevatie [STEMI]), met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of coronary artery bypass grafting (CABG) ondergaan.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant acht ticagrelor niet onderling vervangbaar met clopidogrel of prasugrel, en stelt voor ticagrelor te plaatsen op lijst 1B van de Regeling zorgverzekering.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen clopidogrel en prasugrel in aanmerking. De genoemde middelen zijn opgenomen op bijlage 1A in cluster 0B01ACDO.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Voor ticagrelor staat het indicatiegebied hierboven beschreven.

Clopidogrel is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij:

(a) Patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (...), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (...) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.

(b) Patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:

- in combinatie met ASA: acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina pectoris en NSTEMI), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een PCI.

- in combinatie met ASA: in medisch behandelde patiënten met STEMI die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

Prasugrel is geïndiceerd in combinatie met ASA: preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris, NSTEMI of STEMI) die primaire of uitgestelde PCI ondergaan.

Het geregistreerde indicatiegebied voor clopidogrel is groter dan ticagrelor. De voornaamste toepassing van clopidogrel is in combinatie met ASA bij patiënten met acuut coronair syndroom en bij patiënten die een PCI hebben ondergaan. In genoemde situaties voorkomt de combinatie atherosclerotische complicaties en sterfte beter dan ASA alleen. Clopidogrel vormt bij de secundaire preventie van patiënten met klinisch manifest coronairlijden geen eerste keus; het is een alternatief indien niet behandeld kan worden met ASA.

Het geregistreerde indicatiegebied van prasugrel is kleiner dan ticagrelor aangezien het alleen geïndiceerd is bij patiënten die een PCI ondergaan. Het indicatiegebied van prasugrel wordt in de nabije toekomst mogelijk uitgebreid met patiënten die recent onstabiele angina pectoris of STEMI hebben gehad en die medisch behandeld zullen worden (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00699998).

*Conclusie:* het indicatiegebied van ticagrelor is gelijksoortig aan die van clopidogrel en prasugrel.

***Gelijke toedieningsweg***

Alle drie de middelen worden oraal ingenomen.

*Conclusie:* de middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Alle drie de middelen zijn bestemd voor volwassen patiënten.

*Conclusie:* de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De gunstige effecten van ticagrelor zijn in een direct vergelijkend onderzoek groter dan die van clopidogrel. Het risico op sterfte is met 22% gereduceerd bij patiënten met acuut coronair syndroom die worden behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Het gebruik van ticagrelor gaat wel gepaard met een groter risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG dan bij het gebruik van clopidogrel. Meer patiënten staakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen.

*Conclusie:* er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen ticagrelor en clopidogrel.

***2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Op basis van een klinisch relevant verschil in eigenschappen is ticagrelor niet onderling vervangbaar met clopidogrel voor de indicatie 'preventie van atherosclerotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom, met inbegrip van

medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een PCI of CABG ondergaan<sup>7</sup>.

#### *2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Op grond van bovenstaande kan ticagrelor niet op bijlage 1A worden geplaatst. Bekeken moet worden of ticagrelor in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

### **2.b.**

#### *2.b.1. Therapeutische waardebepaling*

**Gunstige effecten.** Met een 22% reductie van het risico op sterfte is de behandeling met ticagrelor + ASA effectiever dan die met clopidogrel + ASA. Ook bij de overige uitkomstmaten (o.a. sterfte door hart- en vaatziekten, MI en stent thrombosis) ging het gebruik van ticagrelor + ASA gepaard met een kleinere kans op atherosclerotische complicaties dan clopidogrel + ASA. Het risico op een CVA was niet gereduceerd. De gunstige effecten van de behandeling met ticagrelor + ASA zijn op basis van indirecte vergelijking overeenkomstig met die van prasugrel + ASA. Het risico op sterfte was echter niet significant lager bij de behandeling met prasugrel t.o.v. clopidogrel in een directe vergelijking.

**Ongunstige effecten.** Het risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG was met 25% verhoogd bij patiënten die behandeld werden met ticagrelor + ASA i.p.v. met clopidogrel + ASA. Bij patiënten die een CABG ondergingen en 1-7 dagen voor de operatie stopten met ticagrelor of clopidogrel was er geen statistisch significant verhoogd risico op grote bloedingen. Meer patiënten staakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen (7,4% versus 6,0%). Via een indirecte vergelijking is het risico op grote bloedingen vergelijkbaar tussen ticagrelor en prasugrel, behalve bij patiënten die een CABG ondergingen.

**Ervaring.** De ervaring met ticagrelor en prasugrel is beperkt en die met clopidogrel is ruim.

**Toepasbaarheid.** Ticagrelor is even breed toepasbaar als clopidogrel. Prasugrel is mogelijk minder breed inzetbaar, aangezien bij patiënten 75 jaar en ouder of een lichaamsgewicht van 60 kg of minder een aanpassing van de onderhoudsdosering nodig is terwijl de gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij een lagere dosering van prasugrel nog ontbreken.

**Gebruiksgemak.** De toedieningswijze van ticagrelor is gelijk aan die van clopidogrel en prasugrel. Ticagrelor moet frequenter worden toegediend, namelijk 2 maal daags i.p.v. 1 maal daags.

### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom heeft ticagrelor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel.

## **2.c.**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

De fabrikant van ticagrelor heeft een economische evaluatie opgesteld, waarin aan de hand van een Markov model de kosten en effecten van ticagrelor vergeleken worden met clopidogrel.

### *2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De fabrikant claimt dat behandeling met ticagrelor een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van acuut coronair syndroom.

De fabrikant rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 6853/ LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van €7965 per QALY ten opzichte van clopidogrel inclusief kosten voor productieverlies. Exclusie van niet medische kosten resulteert in een ICER van € 7.927/LYG en een IKUR van € 9.213/QALY.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van ticagrelor bij de behandeling van acuut coronair syndroom voldoende onderbouwd is.

## **2.d.**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

In de kostenconsequentieraming (KCR) zijn de kosten van opname van ticagrelor in het GVS geschat. Hierbij is ervan uitgegaan dat ticagrelor gebruik van clopidogrel gedeeltelijk vervangt.

### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Opname van ticagrelor op lijst 1b van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op € 17 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie. Als ticagrelor ook off-label toegepast wordt voor dezelfde indicaties als clopidogrel kunnen de kosten oplopen tot € 24 miljoen per jaar. Hierbij bestaat een onzekerheid over het aantal patiënten dat ticagrelor gaat gebruiken i.p.v. clopidogrel of prasugrel, en het marktaandeel van generiek clopidogrel dat vervangen wordt door ticagrelor.



### **3. Conclusie**

Bij de behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom heeft ticagrelor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De kosteneffectiviteit van ticagrelor is voldoende onderbouwd.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

# Farmaco-economisch rapport voor ticagrelor (Brilique®) bij de behandeling van acuut coronair syndroom

## English Summary

The Medicinal Products Reimbursement Committee (CFH) has reviewed the pharmaco-economic submission by the manufacturer of ticagrelor (Brilique®). The manufacturer claims ticagrelor to be a cost-effective intervention for the treatment of acute coronary syndrome (ACS)

The committee has reached the following conclusions:

<b><i>Economic Evaluation</i></b>	The manufacturer developed a Markov model for the economic evaluation.
<b><i>Comparator</i></b>	Ticagrelor has been compared to clopidogrel.
<b><i>Effects</i></b>	The treatment effects are measured in quality adjusted life years (QALY) and life years gained (LYG). The manufacturer reports a health gain of 0.10 LYG or 0.09 QALY per patient compared to clopidogrel.
<b><i>Costs</i></b>	Over a lifelong time horizon the discounted average incremental costs amount to € 693 compared to clopidogrel, including productivity costs. Incremental direct medical costs amount to € 801.
<b><i>Cost-effectiveness</i></b>	The manufacturer reports an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of € 6853 /LYG and an incremental cost-utility ratio (ICUR) of € 7965/QALY compared to clopidogrel, including productivity costs. Including only direct medical costs results in an ICER of € 7927/LYG and an ICUR of € 9213/QALY.
<b><i>Conclusion</i></b>	<p>The manufacturer claims that ticagrelor is a cost-effective intervention for the treatment of acute coronary syndrome.</p> <p>The Medicinal Products Reimbursement Committee (CFH) concludes that the cost-effectiveness of ticagrelor has been sufficiently substantiated.</p>

## Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ticagrelor (Brilique®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Economische evaluatie</b>	Voor de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een Markov model in MS Excel.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de economische evaluatie is ticagrelor vergeleken met clopidogrel.
<b>Belangrijkste klinische aannames</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bij meerdere events achter elkaar worden de disutiliteiten met elkaar gecombineerd</li><li>• De resultaten van de CURE studie zijn gebruikt om de transitiekansen voor aspirine te verkrijgen. In de CURE trial werd een subpopulatie van ACS onderzocht. Deze aanname is onderzocht in de gevoeligheidsanalyse.</li><li>• Patiënten worden gedurende 12 maanden behandeld met ticagrelor of clopidogrel. Daarna worden patiënten levenslang behandeld met acetylsalicylzuur (ASA)</li></ul>
<b>Effecten</b>	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De fabrikant rapporteert een gezondheidswinst van 0,10 LYG of 0,09 QALY per patiënt ten opzichte van clopidogrel.
<b>Kosten</b>	De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Over een levenslange tijdshorizon bedragen de gemiddelde kosten per patiënt € 693 ten opzichte van clopidogrel (verdisconteerd), inclusief kosten door productieverlies. De incrementele medische kosten, exclusief productieverlies, bedragen € 801.
<b>Doelmatigheid</b>	De fabrikant rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 6853/LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van €7965/QALY ten opzichte van clopidogrel inclusief kosten voor productieverlies. Exclusie van niet medische kosten resulteert in een ICER van € 7.927/LYG en een ICUR van € 9.213/QALY.
<b>Eindconclusie</b>	<p>De fabrikant claimt dat behandeling met ticagrelor een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van acuut coronair syndroom</p> <p>De CFH concludeert dat de doelmatigheid van ticagrelor bij de behandeling van acuut coronair syndroom voldoende onderbouwd is.</p>

# Farmaco-economisch rapport voor ticagrelor (Brilique®) bij de behandeling van acuut coronair syndroom.

## 1. Inleiding

Ticagrelor is geregistreerd voor preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom (ACS), met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan.

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft (CFH) heeft vastgesteld dat ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel<sup>1</sup>. Ticagrelor komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor middelen op lijst 1B wordt geen vergoedingslimiet vastgesteld. Daarom is voor plaatsing op lijst 1B onderbouwing van de doelmatigheid in de vorm van een farmaco-economische analyse (kostenutiliteitsanalyse) verplicht, waarin kosten en effecten van de behandeling op de lange termijn in kaart worden gebracht.

De fabrikant van ticagrelor heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van ticagrelor op preventie van myocardinfarct (MI) en cerebrovasculair accident (CVA) gemodelleerd wordt. De CFH beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de "Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek". Daarbij stelt de CFH vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daarvoor worden de uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant. Onder het kopje "Discussie" volgt daarop een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de CFH over het desbetreffende onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de CFH beoordeelt of de kosteneffectiviteit van ticagrelor door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

## 2. Uitgangspunten beoordeling

### 2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Beschrijving: De fabrikant heeft in de economische evaluatie ticagrelor vergeleken met clopidogrel.

Discussie: De CFH heeft in het farmacotherapeutische rapport vastgesteld dat ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel. Clopidogrel is daarom de aangewezen vergelijkende behandeling.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

### 2.b. Studiepopulatie

Beschrijving: De gemodelleerde populatie is grotendeels gebaseerd op de PLATO studie<sup>2</sup>. In deze studie werden ticagrelor + ASA en clopidogrel + ASA vergeleken in patiënten die opgenomen werden in een ziekenhuis voor ACS met ST-segmentelevatie (STEMI) of ACS zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI) als aanvullende risicofactoren aanwezig waren. De mediane leeftijd van de patiënten was 62 jaar, met 15% patiënten ouder dan 75 jaar. Voor behandeling met ASA alleen na > 1 jaar is het model gebaseerd op gegevens uit de CURE studie<sup>3</sup>. In de CURE studie zijn alleen NSTEMI patiënten opgenomen. De fabrikant geeft aan dat dit een subgroep van de totale ACS populatie is. Er is aangenomen dat er geen verschil in lange termijn uitkomsten is wat betreft de CURE populatie en de populatie die in aanmerking komt voor ticagrelor.

Discussie: De studiepulatie komt voldoende overeen met de patiëntenpopulatie die in de praktijk met ticagrelor behandeld zal worden.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen studiepulatie.

### **2.c. Studieperspectief**

Volgens de richtlijnen<sup>5</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden. In de analyse dienen directe medische kosten en directe en indirecte niet medische kosten meegenomen te worden. Indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren dienen volgens de richtlijnen niet meegenomen te worden.

Beschrijving: De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd te hebben.

Discussie: In de analyse zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten door productieverlies opgenomen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.

### **2.d. Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is levenslang. Er is gemodelleerd voor een tijdshorizon van 50 jaar, waarbij na ongeveer 30 jaar alle patiënten in het model overleden zijn. De cycluslengte van het model bedraagt 6 maanden. Patiënten worden 12 maanden lang behandeld met ticagrelor of clopidogrel in combinatie met ASA, gevolgd door ASA levenslang.

Discussie: De cycluslengte, levenslange tijdshorizon en behandelduur sluiten goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

### **2.e. Modellering**

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen.

Discussie: Vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn effecten van behandeling en vanwege de te korte tijdshorizon van de beschikbare klinische studies is het gebruik van een modelleringsstudie gerechtvaardigd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

## **3. Methoden**

### **3.a. Analyse techniek**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Beschrijving: De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Discussie & Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

### **3.b. Methode modellering**

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model, gebouwd in Microsoft Excel. Het model is oorspronkelijk ontwikkeld en gepubliceerd voor behandeling met clopidogrel van patiënten met ACS<sup>4</sup>. In het model is een cohort van 1000 patiënten gemodelleerd. De cycluslengte is 6 maanden. Ticagrelor + acetylsalicylzuur (ASA) wordt vergeleken met clopidogrel + ASA. Na 12 maanden stoppen patiënten met ticagrelor of clopidogrel en worden vervolgens levenslang behandeld met ASA.

#### *Modelstructuur*

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Patiënten beginnen in een baseline ACS toestand, zonder cardiovasculaire events. Patiënten kunnen vervolgens een MI of een CVA meemaken ('event'), of overlijden. De gezondheidstoestanden MI en CVA zijn daarbij verder onderverdeeld in de subtoestanden "eerste 6 maanden na event", "tweede 6 maanden na event", en langer dan 1 jaar sinds het event". Dit is gedaan omdat het risico op een volgende event en de kosten

afhankelijk zijn van de tijd sinds het vorige event. In het model kunnen patiënten maximaal drie events meemaken.

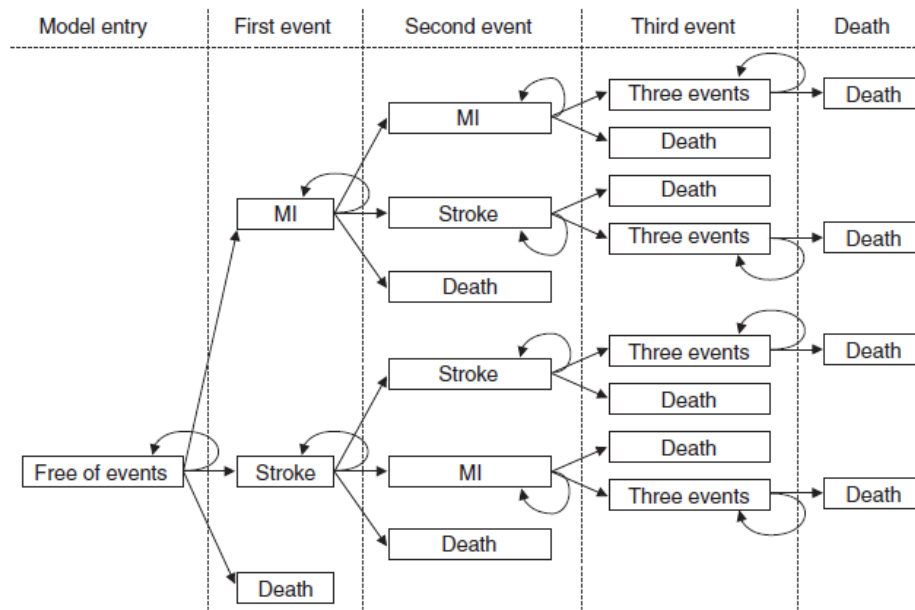


Fig. 1. The applied Markov model showing the possible health states and disease paths that modelled patients may experience. MI = myocardial infarction.

Figuur 1: Structuur van het gebruikte model<sup>5</sup>.

*Overgangskansen tijdens behandeling met clopidogrel of ticagrelor*

De overgangskansen voor de eerste twaalf maanden van het model (tijdens behandeling met ticagrelor of clopidogrel) zijn gebaseerd op de PLATO studie. In de studie zijn de kansen op de verschillende events berekend voor een heel jaar. Voor het economische model zijn deze transitiekansen omgerekend naar kansen voor 6 maanden. Hierbij is gebruik gemaakt van een Weibull verdeling op basis van de event-free survival gegevens uit de PLATO trial. De kans op overlijden door een andere oorzaak is afkomstig van gegevens van het Centraal Bureau voor Statistiek. Zie tabel 1 voor een overzicht van de gebruikte overgangskansen in het eerste jaar van het model. De kans op een ernstige bloeding is niet apart als gezondheidstoestand opgenomen in het model. In het model wordt in elke gezondheidstoestand ervan uitgegaan dat een percentage van de patiënten (ticagrelor: 11,6%, clopidogrel: 11,2%) een ernstige bloeding meemaakt. De kosten en het verlies aan kwaliteit van leven door de bloeding worden voor dit percentage voor elke gezondheidstoestand berekend.

Tabel 1: Overzicht van de overgangskansen in het model					
overgangskans (van - naar)	1 <sup>e</sup> 6 maanden		2 <sup>e</sup> 6 maanden		bron
	clopidogrel	ticagrelor	clopidogrel	ticagrelor	
geen event - MI	4.17%	3.46%	2.81%	2.32%	PLATO trial
geen event - CVA	0.73%	0.85%	0.49%	0.57%	PLATO trial
geen event - dodelijke MI	0.91%	0.79%	0.61%	0.53%	PLATO trial
geen event - dodelijke CVA	0.16%	0.19%	0.11%	0.13%	PLATO trial
geen event - overige vasculaire dood	1.59%	0.97%	1.07%	0.65%	PLATO trial
dood door andere oorzaak	0.68%	0.68%	0.68%	0.68%	CBS
ernstige bloeding	11.2%	11.6%	11.2%	11.6%	PLATO trial

*Overgangskansen tijdens behandeling met aspirine (ASA)*

Na 12 maanden wordt behandeling met ticagrelor gestopt, en worden patiënten levenslang behandeld met ASA. De overgangskansen voor de resterende tijd in het model na staken van ticagrelor of clopidogrel zijn afkomstig uit de CURE studie, waarbij clopidogrel vergeleken werd

met ASA. Het relatieve risico uit deze studie is vervolgens toegepast op het baseline risico in de clopidogrel arm van de PLATO studie. De short term risico's voor de tweede 6 maanden in het model zijn vervolgens geëxtrapoleerd voor de lange termijn. Dit is gedaan omdat de aan ACS gerelateerde risico's het hoogste zijn in de eerste 6 maanden.

#### *Verhoogd risico door eerdere events*

In het model is ervan uitgegaan dat het meemaken van een event het risico op een volgende event verhoogt. Daarvoor is het risico op een MI of CVA vermenigvuldigd met een factor. Deze factoren zijn afkomstig uit de CAPRIE studie<sup>6</sup>

Hierbij zijn de volgende aannames gedaan:

- In het eerste half jaar na een event is de verhoging van het risico drie keer hoger dan daarna<sup>3</sup>.
- Het risico op een zelfde soort event is hoger dan het risico op een ander type event<sup>7</sup>.
- Het risico op vasculaire events stijgt met het aantal doorgemaakte events<sup>8</sup>
- Patiënten hebben na een tweede CVA een hogere overlevingskans dan na een tweede MI<sup>6</sup>.

#### *Verhoogd risico door hogere leeftijd*

In het model wordt ervan uitgegaan dat het risico op een event stijgt met de leeftijd van de patiënt. De stijging van het risico is gebaseerd op Nederlandse cijfers over het risico op een eerste CVA uit de Rotterdam studie<sup>9</sup>. Vervolgens is ervan uitgegaan dat de stijging van het leeftijdsspecifieke risico op een MI vergelijkbaar is met het relatieve risico op een CVA. Voor de berekening van het risico zijn cijfers over MI in Nederland gebruikt en risicovergelijkingen afkomstig uit de Framingham Heart study<sup>10,11</sup>. In het dossier wordt aangegeven dat het risico op een MI in het model met 8% per jaar stijgt.

Discussie: De structuur van het model is geschikt om de ziekte en behandeling de modelleren. De PLATO studie vormt een goede bron voor de transitiekansen in het model. De CFH merkt op dat in de CURE studie alleen patiënten met NSTEMI opgenomen waren, en dat daardoor het risico op CVA en MI de populatie vermoedelijk lager is dan bij de werkelijke patiëntenpopulatie. Aangezien een lager risico op de lange termijn beschouwd kan worden als een conservatieve schatting acht de commissie modellering op basis van CURE in dit geval acceptabel.

De CFH merkt op dat het Excel bestand met het elektronische model zeer onoverzichtelijk, nauwelijks gedocumenteerd en daardoor moeilijk te doorgronden is.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de in de methode van modellering.

### **3.c. Effectparameters**

Beschrijving: De effecten van de te vergelijken behandelingen worden uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en in gewonnen levensjaren (LYG). QALY's worden berekend door het aantal jaren dat een patiënt in leven is te vermenigvuldigen met een waarde voor de kwaliteit van leven (utiliteit). De fabrikant heeft een literatuursearch uitgevoerd om geschikte bronnen voor de utiliteiten te identificeren. Een overzicht van de gehanteerde utiliteiten is weergegeven in tabel 2.

Als uitgangswaarde voor alle utiliteiten in het model is de gemiddelde kwaliteit van leven gebruikt van een patiënt na een MI. Dit is gedaan omdat 80% van de patiënten bij begin van de behandeling een MI gehad heeft. Vervolgens is de baseline utiliteit vermenigvuldigd met een factor voor de utiliteit van respectievelijk een MI of een CVA. De utiliteit van patiënten met een MI is afkomstig uit een Duitse studie onder patiënten die opgenomen waren in een MI patiëntenregister, waarbij de EQ-5D afgenomen is en de gezondheidstoestanden gewaardeerd zijn aan de hand van utiliteitsgewichten voor het Verenigd Koninkrijk<sup>12</sup>. De utiliteit van patiënten met een CVA is afkomstig uit een Nederlandse studie, waarbij eveneens de EQ-5D gebruikt is<sup>13</sup>. In het model is voor patiënten die behandeld worden met clopidogrel of ticagrelor een utiliteit van 0,45 toegekend voor het percentage patiënten dat een ernstige bloeding meemaakt<sup>14</sup>.

Gezondheidstoestand	factor (SD)	utiliteit	bron
Baseline ACS patiënten		0,87	12
Na eerste MI	0,87 (0,14)	0,77	12
Na tweede MI	0,87 <sup>2</sup>		12
Na eerste CVA	0,71 (0,24)	0,62	13

Na tweede CVA	0,71 <sup>2</sup>	0,44	13
Na derde event (CVA en MI gecombineerd)	0,71 <sup>3</sup>	0,31	13
Na MI + CVA	0,87*0,71	0,54	12, 13
Bloeding		0,45 (0,34-0,85)	14

**Discussie:** De fabrikant rapporteert in het dossier voor de utiliteit van een bloeding een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,34-0,85. Dit wijkt af van de het betrouwbaarheidsinterval dat genoemd wordt in de bron (0,34-0,57)<sup>14</sup>. Het is onduidelijk waarom geen gebruik gemaakt is van het gepubliceerde betrouwbaarheidsinterval. In de univariate gevoeligheidsanalyse is een range van 0,0-0,90 gehanteerd.

Voor de utiliteit van patiënten na een MI zijn EQ-5D scores van Duitse patiënten gebruikt die gewaardeerd zijn m.b.v. preferentiescores van de algemene bevolking van het Verenigd Koninkrijk. De CFH geeft aan dat bij voorkeur Nederlandse gegevens over de kwaliteit van leven gebruikt moeten worden. Bij afwezigheid van Nederlandse gegevens zijn de gebruikte Duits/Britse gegevens acceptabel.

**Conclusie:** De CFH kan zich vinden in de gebruikte utiliteiten.

### 3.d. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

**Beschrijving:** De fabrikant heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten in directe niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het identificeren van recente Nederlandse gegevens over de directe medische kosten is een literatuuronderzoek uitgevoerd. Tabel 3 geeft een overzicht van alle gehanteerde kosten. Alle kosten zijn gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2010.

#### Directe medische kosten

Bij de directe medische kosten zijn meegenomen de kosten voor medicatie, de kosten van MI en CVA, en de kosten van een ernstige bloeding. Bij de kosten van MI en CVA is onderscheid gemaakt tussen de kosten in het eerste jaar na het event, en de kosten van de volgende jaren.

De kosten voor MI en CVA zijn gebaseerd op een Nederlandse kostenstudie<sup>15</sup> gecombineerd met een Europese studie over de verdeling van kosten over de korte en lange termijn<sup>16</sup>. In de Nederlandse kostenstudie zijn de acute kosten van MI en CVA in het jaar 2005 gemeten m.b.v. bottom-up microcosting. De fabrikant heeft deze kosten gebruikt voor de waardering van de kosten van een MI of CVA binnen de eerste 6 maanden na het event. De kosten op de langere termijn zijn op basis van deze studie berekend m.b.v. een Europese kostenstudie<sup>16</sup>. In deze studie is voor acht Europese landen onderzocht hoe de kosten van management van MI en CVA verdeeld zijn over de acute kosten, kosten binnen het eerste jaar, en kosten binnen het tweede jaar. De fabrikant heeft op basis van deze publicatie geschat dat de kosten voor follow-up na een CVA per 6 maanden 70% van de acute kosten bedragen. Voor een MI is ervan uitgegaan dat de kosten voor follow-up gedurende de eerste 6 maanden 64% van de acute kosten bedragen, en gedurende de volgende 6 maanden 9% van de acute kosten bedragen. De kosten voor een bloeding zijn gebaseerd op een Nederlands onderzoek naar de kosten van maagbloedingen<sup>17</sup>. Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2010.

#### Directe niet-medische kosten

In de basecase heeft de fabrikant geen directe niet-medische kosten meegenomen omdat de beschikbare gegevens verouderd waren en geen actuele gegevens gevonden konden worden. De niet directe niet medische kosten zijn wel meegenomen in een scenarioanalyse. Daarbij zijn de reiskosten voor de patiënt en de tijdskosten voor mantelzorgers tot de directe niet medische kosten gerekend. Voor berekening van de reiskosten is ervan uitgegaan dat alle patiënten gebruik maken van de auto. De gemiddelde afstand en de kosten per km zijn gebaseerd op de handleiding voor kostenonderzoek, versie 2004**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.** Voor de kosten van mantelzorg is ervan uitgegaan dat aan patiënten die na een CVA terugkeren naar huis (56,9%) gemiddeld 3,4 uren per dag mantelzorg besteed wordt**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.** De tijdskosten van mantelzorgers zijn gewaardeerd aan de hand van de handleiding voor kostenonderzoek, versie 2004**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

#### Indirecte niet-medische kosten



De kosten voor productieverlies zijn alleen berekend gedurende de eerste drie jaar van het model. De fabrikant geeft aan dat dit gedaan is omdat de leeftijd van de patiënten in het model 62 jaar was. De indirecte niet-medische kosten zijn gebaseerd op getallen over het ziekteverzuim van het College van Toezicht Sociale Verzekeringen uit 1993. De kosten van het verzuim zijn vervolgens berekend aan de hand van de handleiding voor kostenonderzoek **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd..** In een gevoeligheidsanalyse zijn de indirecte niet medische kosten weggelaten of verdriedubbeld.

<b>Tabel 3: Identificatie en waardering van kosten per gezondheidstoestand per 6 maanden.</b>			
<i>Identificatie</i>	<i>kosten (in 2010 €)</i>	<i>Identificatie</i>	<i>kosten (in 2010 €)</i>
<b>Directe medische kosten</b>			
medicatie: ticagrelor	€ 434	dood door CVA	€ 6.390
medicatie: clopidogrel	€ 47	CVA eerste 6 maanden	€ 6.763
medicatie: ASA	€ 18	CVA later	€ 4.734
MI eerste 6 maanden	€ 5.763	andere vasculaire dood	€ 1.966
MI tweede 6 maanden	€ 3.688	dood door andere oorzaak	€ 1.966
MI later	€ 519	bloeding	€ 7.814
dood door MI	€ 2.949		
<b>Indirecte niet medische kosten</b>			
MI eerste jaar	€ 3.645	MI volgende jaren	€ 607
CVA eerste jaar	€ 11.339	CVA tweede jaren	€ 1215
kosten van overlijden	€ 1.620		
<b>Directe niet medische kosten (scenario-analyse)</b>			
MI tweede 6 maanden	€ 810	CVA tweede 6 maanden	€ 1.607
MI later	€ 810	CVA later	€ 1.602
2e MI eerste 6 maanden	€ -	2e CVA eerste 6 maanden	€ -
2e MI tweede 6 maanden	€ 810	2e CVA tweede 6 maanden	€ 1.607
2e MI later	€ 810	2e CVA later	€ 1.602
MI + CVA eerste 6 maanden	€ -	3 events eerste 6 maanden	€ -
MI + CVA tweede 6 maanden	€ 1.607	3 events tweede 6 maanden	€ 1.607
MI + CVA later	€ 1.602	3 events later	€ 1.602

**Discussie:** In het dossier is geen onderscheid gemaakt tussen de meting en de waardering van de kosten. Er zijn alleen de kosten van de verschillende onderdelen gepresenteerd. Dit maakt het moeilijk om de validiteit van de gebruikte kostenberekeningen na te gaan.

#### *Directe medische kosten*

De lange termijn kosten voor een MI en CVA zijn geschat op basis van de verdeling van de kosten over de korte en lange termijn in verschillende Europese landen. De verdeling van de kosten in de verschillende landen laat een grote variatie zien en het is niet duidelijk in hoeverre de gegevens representatief zijn voor Nederland. De onzekerheid rondom deze kosten is zeer groot.

Bij de kosten van een MI of een CVA zijn de gemiddelde kosten van een patiënt meegenomen. Daarbij zijn dus ook de kosten van patiënten meegenomen die overlijden aan een MI of CVA. Aangezien voor overlijden door een MI of CVA een aparte gezondheidstoestand in het model opgenomen is zouden deze patiënten niet meegenomen moeten worden bij de berekening van de kosten van een CVA. Het is niet inzichtelijk of in de berekening van de gemiddelde kosten per patiënt uitgegaan is van alleen de 70% overlevende patiënten of van alle patiënten, inclusief diegenen die overlijden.

#### *Directe niet-medische kosten*

De fabrikant heeft voor de directe niet-medische kosten de tijdskosten voor mantelzorgers berekend. Hierbij is in het dossier geen scheiding gemaakt tussen meting en waardering van de kosten. Voor het eerste halve jaar na een event zijn geen directe medische kosten meegenomen. In het dossier mist een toelichting hiervoor. Het is niet duidelijk waarom patiënten binnen de eerste 6 maanden na een event geen mantelzorg nodig zouden hebben. De fabrikant verwijst voor de tijdskosten voor mantelzorgers naar een studie waarin geen tijdskosten voor mantelzorgers gemeten zijn<sup>18</sup>. Ook het getal van 3,4 uren per dag dat in het dossier genoemd wordt is in deze studie niet terug te vinden. De directe niet-medische kosten zijn onvoldoende onderbouwd. De

fabrikant heeft na aanleiding van vragen van de CFH de directe niet-medische kosten niet meegenomen in de basecase, maar in een scenario analyse.

#### *Indirecte niet-medische kosten*

De gegevens waarop het werkverzuim van patiënten met MI of CVA gebaseerd is zijn zeer gedateerd (1993). Het is onduidelijk of deze gegevens nog representatief zijn voor de huidige praktijk.

In het dossier wordt aangegeven dat kosten door productieverlies alleen gedurende de eerste 3 jaar van het model meegenomen worden vanwege de leeftijd van de patiënten. De fabrikant geeft aan dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten in het model 62 jaar was. In de publicatie van de PLATO trial wordt echter een mediane leeftijd van 62 jaar genoemd. De helft van de patiënten in de trial is dus jonger dan 62 jaar. In een scenario-analyse zijn de indirecte niet-medische kosten gedurende 12 jaar berekend, of volledig buiten beschouwing gelaten.

De CFH is van oordeel dat de onderbouwing van directe medische kosten op de lange termijn en van de directe en indirecte niet medische kosten matig is. De fabrikant heeft echter in uitgebreide gevoeligheidsanalyses laten zien dat de invloed van alle kosten (behalve kosten voor medicatie) op de IKUR beperkt is. De CFH acht de gehanteerde kosten daarom acceptabel.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gehanteerde kosten.

### **3.e. Aannames**

Tabel 4: Overzicht van gedane aannames	
1.	Bij meerdere events achter elkaar worden de disutiliteiten met elkaar gecombineerd
2.	De resultaten van de CURE studie zijn gebruikt om de transitiekansen voor aspirine te verkrijgen. In de CURE trial werd een subpopulatie van ACS onderzocht. Deze aanname is onderzocht in de gevoeligheidsanalyse.
3.	Patiënten worden gedurende 12 maanden behandeld met ticagrelor of clopidogrel. Daarna worden patiënten levenslang behandeld met acetylsalicylzuur (ASA)

Discussie: De CFH merkt het volgende op bij de gedane aannames: 1.) De onzekerheid door het combineren van de uitgangswaarden dient onderzocht te worden in de gevoeligheidsanalyse. 2.) De CFH merkt op dat in de populatie die in de CURE trial onderzocht is het risico op CVA en MI vermoedelijk lager is dan in de doelpopulatie. Aangezien een lager risico beschouwd kan worden als een conservatieve aanname ten opzichte van ticagrelor is deze aanname acceptabel. 3.) De commissie merkt op dat in de praktijk mogelijk langer dan 12 maanden behandeld wordt met clopidogrel of ticagrelor.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gebruikte aannames.

### **3.f. Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

Beschrijving: De fabrikant heeft univariate deterministische, multivariate deterministische en een multivariate probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd. Daarnaast zijn een aantal scenarioanalyses uitgevoerd.

Tabel 5 geeft de variabelen en de bijbehorende kansverdelingen weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. In de univariate analyse zijn alle waarden afzonderlijk gevarieerd. Hierbij zijn marges van 0-200% of 0-300% gehanteerd. Voor de utiliteiten zijn de kansverdelingen of marges rondom de oorspronkelijke waarde gebruikt, voordat waarden met elkaar vermenigvuldigd werden om het effect van meerdere opeenvolgende events te modelleren.

Tabel 5: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse			
<i>parameter</i>	<i>kansverdeling</i>	<i>parameters</i>	<i>bron</i>
transitiekansen	beta		PLATO <sup>2</sup>
leeftijdsafhankelijke stijging van het risico op een event	uniform	0, 200%	arbitrair
relatief risico door eerder meegemaakte events	uniform	65%, 135%	arbitrair
indirecte niet-medische kosten	uniform	0, 200%	arbitrair

kosten van dodelijk event	uniform	0, 200%	arbitrair
kosten MI, CVA eerste 6 maanden	lognormaal	gemiddelde, SD	15
kosten MI, CVA tweede 6 maanden	driehoekverdeling	gemiddelde, min, max	16
kosten van een bloeding	lognormaal	gemiddelde, SD	17
utiliteiten MI, CVA, ACS	beta	beta op basis van gemiddelde en SD	12, 13
utiliteit bloeding	uniform	0, 200%	arbitrair

Voor de probabilistische analyse zijn kansverdelingen toegepast op alle parameters. Voor de transitiekansen afkomstig uit de Plato studie zijn beta verdelingen gebruikt. Voor de kosten zijn lognormale verdelingen gebruikt als de standaarddeviaties bekend waren, driehoeksverdelingen als minimum en maximum waarden bekend waren, en uniforme verdelingen met arbitraire marges als de kansverdelingen en standaarddeviaties of minima en maxima niet bekend waren.

Daarnaast zijn een aantal deterministische analyses uitgevoerd waarbij meerdere waarden tegelijkertijd gevarieerd zijn.

Discussie:

Voor de kosten van de verschillende events zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse verschillende kansverdelingen gehanteerd. Voor kostengegevens waarbij geen standaarddeviaties beschikbaar waren zijn driehoeksverdelingen gehanteerd. Voor de kosten waarvoor standaarddeviaties beschikbaar waren zijn lognormale kansverdelingen gehanteerd. Hierbij is gebruik gemaakt van de gemiddelden en standaarddeviaties. Daarbij zijn echter alleen de gemiddelde waarden voor inflatie gecorrigeerd voor het jaar 2010, niet de standaarddeviaties. De gebruikte standaarddeviaties vallen daardoor iets lager uit waardoor de onzekerheid in de probabilistische analyse iets onderschat wordt.

De fabrikant geeft aan dat voor een aantal variabelen geen gegevens over de spreiding van de data beschikbaar zijn, en heeft daarom uniforme verdelingen met arbitraire marges toegepast. Kansverdelingen op basis van de standaarddeviatie verdienen de voorkeur bij het uitvoeren van de gevoeligheidsanalyse. De fabrikant heeft echter een groot aantal univariate en multivariate gevoeligheidsanalyses met breede marges voor de gebruikte waarden uitgevoerd. Uit deze analyses is naar voren gekomen dat de resultaten redelijk robuust zijn voor grote variaties van de gegevens waarvan de kansverdelingen onbekend zijn. Omdat deze gegevens geen grote invloed op de resultaten blijken te hebben is het voor de analyse minder relevant welke verdeling toegepast wordt. De CFH acht het gebruik van uniforme verdelingen voor deze waarden daarom in dit geval acceptabel.

De onderbouwing van directe medische kosten op de lange termijn en van de directe en indirecte niet medische kosten is matig. De onzekerheid over deze gegevens is zeer groot. De fabrikant heeft echter in uitgebreide gevoeligheidsanalyses laten zien dat de invloed van alle kosten (behalve kosten voor medicatie) op de IKER en IKUR beperkt is. Aangezien een uitgebreide gevoeligheidsanalyse uitgevoerd is, is het gebruik van deze gegevens acceptabel.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse.

## 4. Uitkomsten

### 4.a. Effecten

Behandeling met ticagrelor resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van clopidogrel (0,09 QALY, zie tabel 6).

Tabel 6: Gemiddelde totale effecten per patiënt (afgerond tot twee decimalen), uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een levenslange analyseperiode.				
	Disconteringsvoet 1,5%		Disconteringsvoet 0%	
	QALY	LYG	QALY	LYG
ticagrelor	5,10	6,21	5,43	6,61
clopidogrel	5,02	6,11	5,33	6,50
<b>incrementeel</b>	<b>0,09</b>	<b>0,10</b>	<b>0,09</b>	<b>0,11</b>

### 4.b. Kosten

De behandeling met ticagrelor resulteert in € 693 extra kosten (verdisconteerd).  
Zie tabel 7 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 7: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in 2010 Euro's voor een levenslange analyseperiode.		
	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
<i>Directe medische en indirecte niet-medische kosten</i>		
ticagrelor	€ 16.838	€ 20.071
clopidogrel	€ 16.146	€ 19.329
<b>incrementeel</b>	€ 693	€ 742
<i>Alleen directe medische kosten</i>		
ticagrelor	€ 12.968	€ 15.859
clopidogrel	€ 12.167	€ 15.000
<b>incrementeel</b>	€ 801	€ 858

### 4.c. Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (IKUR)

De fabrikant rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van € 7.965 per QALY en € 6.853 per LYG ten opzichte van clopidogrel (zie tabel 8).

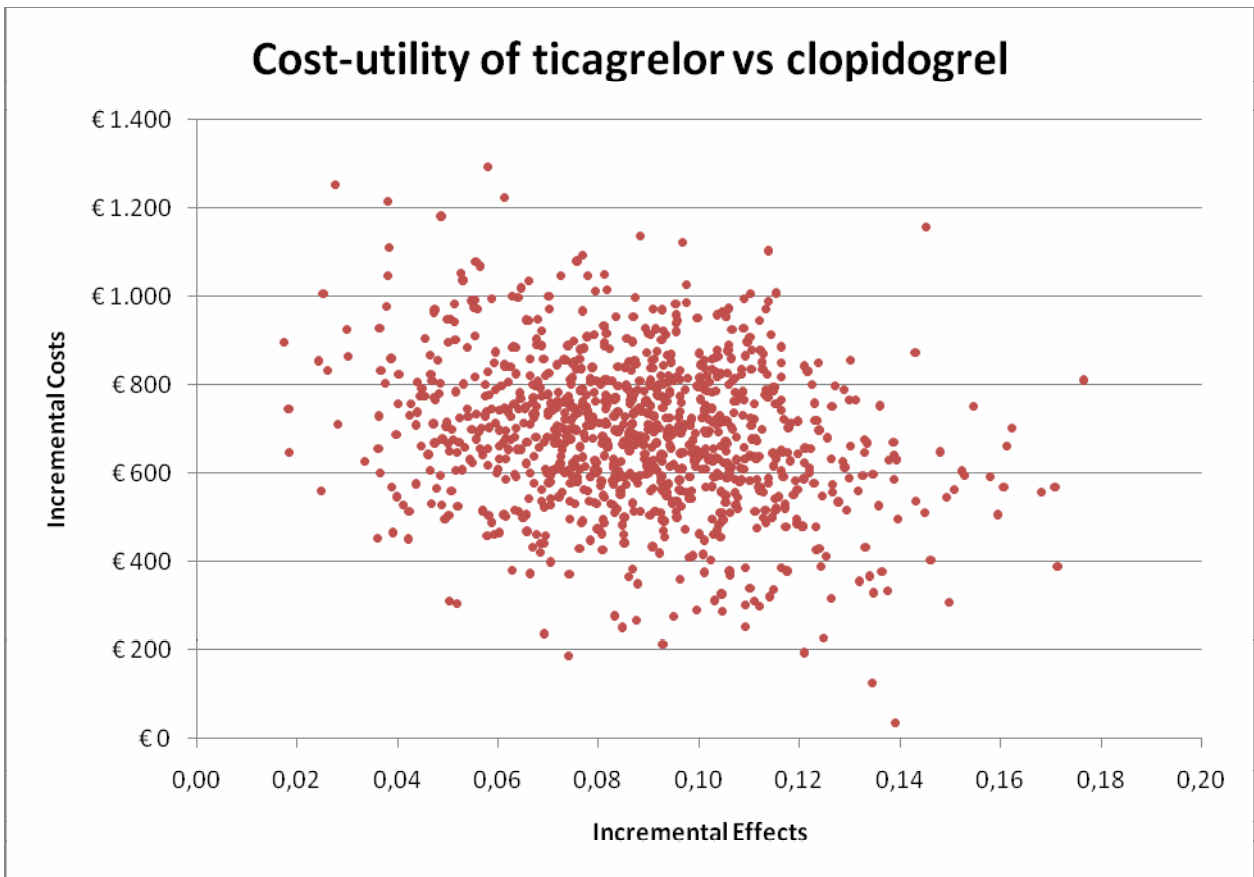
Tabel 8: Incrementele kostenutiliteit van ticagrelor		
	disconteringsvoet kosten 4% effecten 1,5%	disconteringsvoet kosten 0% effecten 0%
<i>Directe medische en indirecte niet-medische kosten</i>		
IKUR ticagrelor vs clopidogrel	€ 7.965/QALY	€ 7.947/QALY
IKER ticagrelor vs clopidogrel	€ 6.853/LYG	€ 6.818/LYG
<i>alleen direct medische kosten</i>		
IKUR ticagrelor vs clopidogrel	€ 9.213/QALY	€ 9.189/QALY
IKER ticagrelor vs clopidogrel	€ 7.927/LYG	€ 7.883/LYG

**4.d. Gevoeligheidsanalyse**

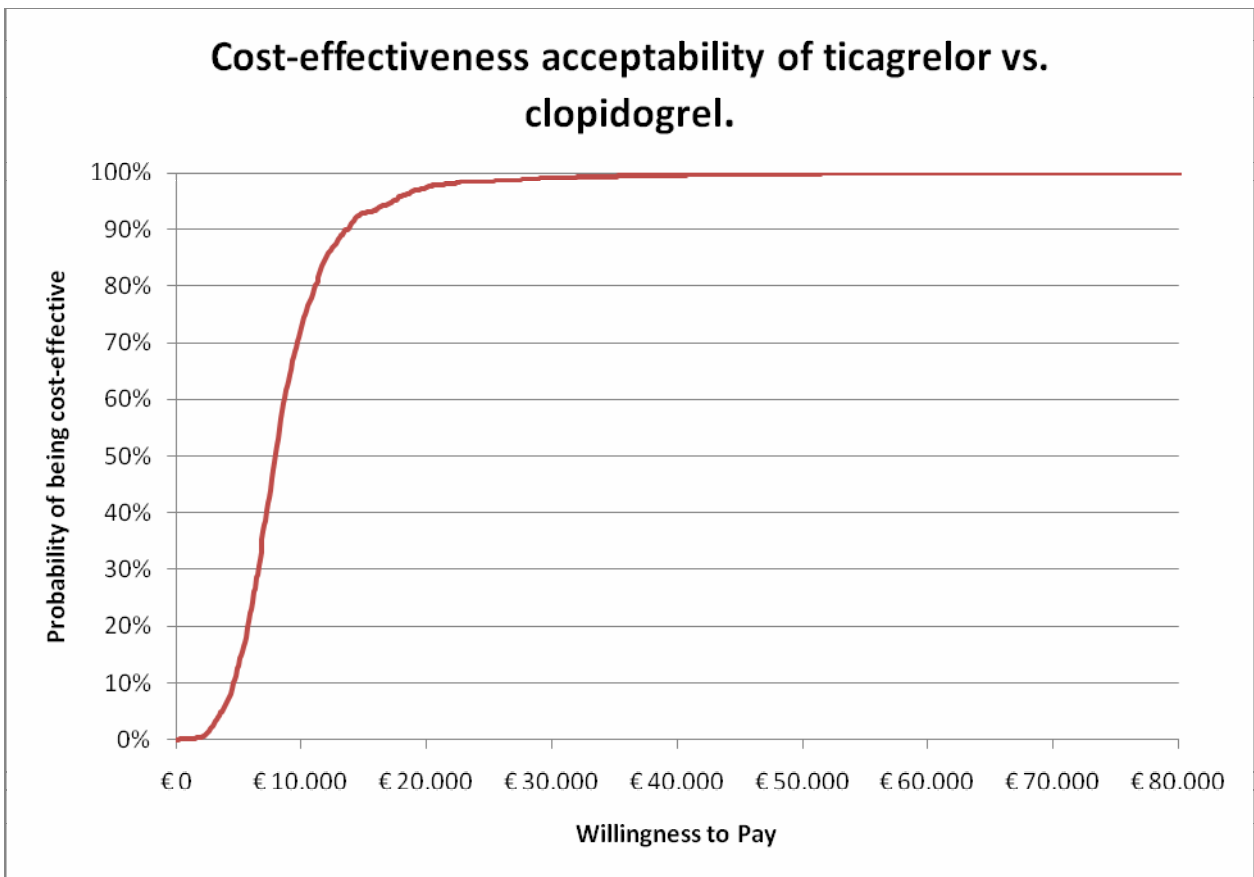
Tabel 9 geeft de resultaten van de univariate en multivariate gevoeligheidsanalyse weer, zoals gerapporteerd door de fabrikant.

Figuur 1 en Figuur 2 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van clopidogrel weer. Bij een drempelwaarde van € 10.000 per QALY is de kans dat ticagrelor kosteneffectief is ca. 72%, bij een drempelwaarde van € 20.000 is de kans dat ticagrelor kosteneffectief is ca 97%

<b>Tabel 9: Resultaten univariate en multivariate gevoeligheidsanalyse &amp; scenarioanalyse</b>						
Onderdeel			IKER (€/LYG)		IKUR (€/QALY)	
	lower	upper	lower	upper	lower	upper
basecase			6853		7965	
baseline utiliteit ACS	0,596	1			6927	11637
indirecte kosten	0%	300%	7927	4706	9213	5469
leeftijdsafhankelijk risico	0%	200%	5013	8166	5888	9454
leeftijdsafhankelijk risico op event /mortaliteit	0%	200%	5013	8166	5888	9454
leeftijdsafhankelijk risico op event	0%	200%	5396	8044	6299	9329
kosten van eerste CVA	0%	300%	6116	8327	7108	9677
RR door eerder event	0%	135%	8458	6554	10011	7610
duur berekening indirecte kosten	5 jaar	12 jaar	7348	8650	8539	10053
alle kosten behalve medicatie	0	300%	7169	6221	8332	7230
kosten van bloedingen	0	300%	6544	7472	7605	8683
kosten eerste MI	0	300%	7093	6373	8244	7407
kosten tweede MI	0	300%	7077	6405	8225	7443
utiliteit CVA	0,24	1			8330	7744
kosten andere CV dood	0	300%	6986	6587	8119	7655
utiliteit MI	0,596	1			7692	8126
kosten MI en CVA	0	300%	6759	7041	7855	8183
kosten tweede CVA	0	300%	6794	6972	7896	8102
disconteervoet (kosten / effecten)	0% / 0%	3% / 8%	6818	6994	7947	8105
kosten 3 events	0	300%	6812	6936	7917	8061
utiliteit bloeding	0,34	0,85			7968	7953
<b>Scenarioanalyses</b>						
geen disutiliteit na ACS event					7893	
alleen disutiliteit na eerste MI of CVA					8009	
alle utiliteiten lower limit					12447	
mortaliteit gelijk ticagrelor vs clopidogrel			18997		20189	
gelijk risico op MI			14742		18565	
gelijke mortaliteit en risico op MI			dominated		dominated	
directe niet-medische kosten meegenomen			6891		8009	



Figuur 2: Scatterplot van IKUR's uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse



Figuur 3: Cost-effectiveness acceptability curve van ticagrelor vs. clopidogrel.

## 5. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met ticagrelor een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van acuut coronair syndroom.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van ticagrelor bij de behandeling van acuut coronair syndroom voldoende onderbouwd is.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van XX-XXX*

## 6. Literatuur

---

- <sup>1</sup> College voor zorgverzekeringen Farmaco-therapeutisch rapport voor ticagrelor (Brilique®) bij de indicatie 'acuut coronair syndroom', [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
- <sup>2</sup> Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- <sup>3</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- <sup>4</sup> Heeg BMS, Peters RJG, Botteman M, van Hout BA. Long-Term Clopidogrel Therapy in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention, *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (9): 769-782
- <sup>5</sup> Heeg B, Damen J, Van Hout, B. Oral Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Cardiovascular Events: An Assessment from the Payer's Perspective. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (12): 1063-1082
- <sup>6</sup> Caro JJ, Migliaccio-Walle K for the CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group . Generalizing the Results of Clinical Trials to Actual Practice: The Example of Clopidogrel Therapy for the Prevention of Vascular Events. *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE* December 1999 Volume 107
- <sup>7</sup> CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* Vol 348 November 16, 1996
- <sup>8</sup> D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study *American Heart Journal* Volume 139, Number 2, Part I
- <sup>9</sup> M Hollander, P J Koudstaal, M L Bots, et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003;74;317-321
- <sup>10</sup> Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease risk profiles. *AM HEART J* 1990;121:293-8.
- <sup>11</sup> Nederlandse Hartstichting: Cijfers en feiten hartinfarct, juni 2004.
- <sup>12</sup> Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, et al. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *European Heart Journal* (2009) 30, 436-443
- <sup>13</sup> Darlington ASE, Dippel DWJ, Ribbers GM et al. Coping Strategies as Determinants of Quality of Life in Stroke Patients: A Longitudinal Study. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:401-407
- <sup>14</sup> Gi Leontiadis, A Sreedharan, S Dorward, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 51
- <sup>15</sup> Tan SS, Rutten FFH, van Ineveld BM et al Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services, *Eur J Health Econ* 2009 10:39-45.
- <sup>16</sup> Levy E, Gabriel S, Dinot J The Comparative Medical Costs of Arterothrombotic Disease in European Countries, *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 651-659
- <sup>17</sup> De Leest HTJJ, van Dieten HEM, van Tulder MW et al. Costs of Treating Bleeding and Perforated Peptic Ulcers in The Netherlands *J Rheumatol* 2004;31:788-91)
- <sup>18</sup> van Exel J, Koopmanschap MA, van Wijngaarden JDH et al. Costs of stroke and stroke services: Determinants of patient costs and a comparison of costs of regular care and care organised in stroke services *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2003, 1:2

## Farmacotherapeutisch rapport ticagrelor (Brilique®) bij de indicatie 'acuut coronair syndroom'

5

**Geneesmiddel.** Ticagrelor. Tablet, filmomhuld 90 mg.

**Geregistreerde indicatie.** "Preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom, met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan"

10

**Dosering.** 90 mg, tweemaal daags. Geadviseerd wordt om de behandeling tot 12 maanden voort te zetten, tenzij een onderbreking van de therapie klinisch is geïndiceerd. De ervaring met behandelingen langer dan 12 maanden is beperkt.

Bij de start van de behandeling dient een eenmalige oplaaddosis van 180 mg gegeven te worden.

15

Patiënten die ticagrelor gebruiken, dienen ook dagelijks acetylsalicylzuur (ASA) te gebruiken, tenzij dit nadrukkelijk is gecontra-indiceerd. Na een aanvangsdosis ASA, dient ticagrelor te worden gebruikt in combinatie met een onderhoudsdosering ASA van 75 tot 150 mg.

**Werkingsmechanisme.** Ticagrelor is een selectieve, reversibele adenosine difosfaat (ADP) receptor antagonist werkend op de P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor. Ticagrelor gaat geen interactie aan met de ADP bindingsplaats zelf, maar voorkomt signaaloverdracht via interactie met de plaatjes P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor. Via dit mechanisme kan het de ADP gefaciliteerde plaatjes activering en aggregatie voorkomen.

20

### **Samenvatting therapeutische waarde**

25

**Gunstige effecten.** Met een 22% reductie van het risico op sterfte is de behandeling met ticagrelor + ASA effectiever dan die met clopidogrel + ASA. Ook bij de overige uitkomstmaten (o.a. sterfte door hart- en vaatziekten, MI en stent thrombosis) ging het gebruik van ticagrelor + ASA gepaard met een kleinere kans op atherosclerotische complicaties dan clopidogrel + ASA. Het risico op een CVA was niet gereduceerd. De gunstige effecten van de behandeling met ticagrelor + ASA zijn op basis van een indirecte vergelijking overeenkomstig met die van prasugrel + ASA. Het risico op sterfte was echter niet significant lager bij de behandeling met prasugrel t.o.v. clopidogrel in een directe vergelijking.

30

**Ongunstige effecten.** Het risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG was met 25% verhoogd bij patiënten die behandeld werden met ticagrelor + ASA i.p.v. met clopidogrel + ASA. Bij patiënten die een CABG ondergingen en 1-7 dagen voor de operatie stopten met ticagrelor of clopidogrel was er geen statistisch significant verhoogd risico op grote bloedingen. Meer patiënten staakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen (7,4% versus 6,0%). Via een indirecte vergelijking is het risico op grote bloedingen vergelijkbaar tussen ticagrelor en prasugrel, behalve bij patiënten die een CABG ondergingen.

35

**Ervaring.** De ervaring met ticagrelor en prasugrel is beperkt en die met clopidogrel is ruim.

40

**Toepasbaarheid.** Ticagrelor is even breed toepasbaar als clopidogrel. Prasugrel is mogelijk minder breed inzetbaar, aangezien bij patiënten 75 jaar en ouder of een lichaamsgewicht van 60



kg of minder een aanpassing van de onderhoudsdosering nodig is terwijl de gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij een lagere dosering van prasugrel nog ontbreken.

**Gebruiksgemak.** De toedieningswijze van ticagrelor is gelijk aan die van clopidogrel en prasugrel. Ticagrelor moet frequenter worden toegediend, namelijk 2 maal daags i.p.v. 1 maal daags.

5 **Eindconclusie.** Het risico op sterfte is met 22% gereduceerd bij patiënten die worden behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Het risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG was met 25% verhoogd bij patiënten die werden behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Meer patiënten stakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen. Er is meer ervaring met clopidogrel dan met ticagrelor. De  
10 toedieningsfrequentie van clopidogrel is eenmaal daags, terwijl die van ticagrelor tweemaal daags is.

Bij de behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom heeft ticagrelor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel.

15 In tegenstelling tot met prasugrel, was er met ticagrelor een significant verlaagd risico op sterfte t.o.v. clopidogrel.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Het acuut coronair syndroom omvat zowel myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI), myocardinfarct met ST-segmentelevatie (STEMI) en instabiele angina pectoris (IAP). Het is meestal het gevolg van een algehele of gedeeltelijke afsluiting van de kransslagaders die het hart van bloed voorzien.

**Symptomen.** Het acuut coronair syndroom kan verschillende klachten en symptomen veroorzaken. Door het zuurstoftekort voelt de patiënt meestal een drukkende pijn midden op de borst. De pijn kan uitstralen naar de kaken, armen, polsen, rug of schouderbladen. Soms zijn er minder duidelijke signalen, zoals onbegrepen moeheid, kortademigheid, misselijkheid, zweten en slecht slapen. Deze atypische signalen komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

**Prevalentie/incidentie.** Het aantal nieuwe patiënten met een acuut myocardinfarct werd in 2007 geschat op 26.500 (incidentie: ~1,6 per 1.000).<sup>1</sup> In de Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) cohort studie werd gedurende 218.064 persoonsjaren 286 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met IAP (incidentie: ~1,3 per 1.000).<sup>2</sup> Op basis van deze gegevens is het verwachte aantal nieuwe patiënten met acuut coronair syndroom ~48.250 in 2011.

**Ernst.** In een observationeel onderzoek stierf ~9% van patiënten met een acuut coronair syndroom binnen 6 maanden.<sup>3</sup> Uitgesplitst naar specifieke aandoening ging het om 12% van de patiënten met STEMI, 9% van de patiënten met NSTEMI en 6% van de patiënten met IAP.

**Behandeling.** Het doel van de behandeling is het verlagen van de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met acuut coronair syndroom. De morbiditeit en mortaliteit is de afgelopen decennia gedaald, mede door de ontwikkelingen in de interventie cardiologie en medicatie. Zo heeft bijvoorbeeld de additie van clopidogrel aan de behandeling met acetylsalicylzuur (ASA) het risico op sterfte door hart- en vaatziekten, een myocardinfarct (MI) of een cerebrovasculair accident (CVA) verlaagd met 20% bij patiënten met NSTEMI en IAP.<sup>4</sup> Hieronder staat een samenvatting van de richtlijnen over de mogelijke medicamenteuze behandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom.

**NSTEMI:** De Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie (NVCC) steunt de aanbevelingen die worden gedaan in de richtlijn uit 2008 van de European Society of Cardiology (ESC) voor de behandeling van patiënten met NSTEMI.<sup>5</sup> Aanbevolen wordt om indien nodig (bijvoorbeeld ≤ 12 uur na start van de symptomen) als medicamenteuze reperfusetherapie 150-325 mg ASA en 300 mg clopidogrel te geven indien de patiënt 75 jaar of jonger is en 150-325 mg ASA en 75 mg clopidogrel indien de patiënt ouder dan 75 jaar is. Indien behandeling met een orale dosis ASA niet mogelijk is, kan 50-500 mg ASA intraveneus worden toegediend. Daarop volgt een levenslange behandeling met 75-100 mg/dag ASA en gedurende 12 maanden 75 mg/dag clopidogrel.

**STEMI:** De NVCC steunt de aanbevelingen m.b.t. de behandeling van STEMI die staan in de ESC richtlijn uit 2007.<sup>6</sup> Aanbevolen wordt om, na een aanvangsdosis van 160-325 mg ASA, levenslang 75-100 mg/dag ASA te geven. Daarbij wordt aangeraden, na een aanvangsdosis van 300 mg clopidogrel, gedurende 12 maanden 75 mg/dag clopidogrel te geven tenzij er een te hoog bloedingsrisico is.

**Percutane coronaire interventie (PCI):** De Nederlandse richtlijnen van de NVCC uit 2005<sup>7</sup> zijn gebaseerd op de Europese richtlijnen van 2005<sup>8</sup> waarin wordt aangeraden na de acute fase 100 mg/dag ASA te geven in combinatie met 75 mg/dag clopidogrel. De duur van behandeling met clopidogrel is afhankelijk van het type stent dat geplaatst moet worden ("bare metal stent" = 3-4 weken en "drug eluting stent" = 9-12 maanden<sup>9</sup>). De aanbeveling is om direct voorafgaand aan de procedure 500 mg ASA oraal of 300 mg ASA intraveneus te geven aan patiënten die niet chronisch worden behandeld met ASA of niet therapietrouw zijn. Verder wordt aangeraden om tenminste 6 uur voor de procedure 300 mg clopidogrel te geven.<sup>8</sup>

**Myocardiale revascularisatie:** De NVCC steunt de aanbevelingen die beschreven staan in de ESC richtlijn myocardiale revascularisatie uit 2010.<sup>10</sup>

Als medicamenteuze behandeling bij patiënten met NSTEMI wordt een oplaaddosis aanbevolen van 150-300 mg ASA oraal of 250 (-500) mg ASA intraveneus, gevolgd door 75-100 mg/dag ASA. Ook wordt aangeraden om een aanvangsdosis van 600 mg clopidogrel te geven, gevolgd door 75 mg/dag of een aanvangsdosis van 60 mg prasugrel te geven, gevolgd door 10 mg/dag of een aanvangsdosis van 180 mg ticagrelor te geven, gevolgd door 90 mg tweemaal daags. De keuze tussen de drie trombocytenuitremmers is afhankelijk van de beschikbaarheid van de geneesmiddelen.

Als medicamenteuze behandeling bij patiënten met STEMI wordt aanbevolen een aanvangsdosis van 150-300 mg ASA oraal of 250 (-500) mg ASA intraveneus te geven, gevolgd door 75-100 mg/dag ASA. Verder wordt aangeraden om daarbij een aanvangsdosis van 60 mg prasugrel te geven, gevolgd door 10 mg/dag prasugrel of een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor te geven, gevolgd door 90 mg clopidogrel tweemaal daags. Volgens de ESC zijn prasugrel en ticagrelor effectiever dan clopidogrel zonder daarbij het risico op bloedingen te verhogen.<sup>11,12</sup> De keuze tussen de twee trombocytenuitremmers is afhankelijk van de beschikbaarheid van de geneesmiddelen. Alleen als prasugrel en ticagrelor gecontra-indiceerd of niet beschikbaar zijn, wordt aanbevolen patiënten met STEMI te behandelen met clopidogrel.

Bij chirurgische procedures (o.a. CABG) waarbij er een hoog risico is op bloedingen wordt aangeraden de toediening van clopidogrel 5 dagen, prasugrel 7 dagen en ticagrelor 7<sup>13</sup> dagen voor de procedure te staken, indien mogelijk.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor de plaatsbepaling van ticagrelor wordt uitgegaan van de standaard behandeling(en), die volgens de richtlijnen worden gezien als de eerstekeusbehandeling. In drie van de vier richtlijnen wordt aanbevolen om aan patiënten met acuut coronair syndroom ter preventie van atherotrombotische voorvallen clopidogrel en ASA voor te schrijven. Echter toen deze richtlijnen werden geschreven, waren de nieuwere trombocytenuitremmers (ticagrelor en prasugrel) nog niet in Europa geregistreerd. In de richtlijnen uit 2010 voor de behandeling van myocardiale revascularisatie werden prasugrel en ticagrelor (en niet clopidogrel) bij patiënten met STEMI en clopidogrel, prasugrel en ticagrelor bij patiënten met NSTEMI aanbevolen als eerstelijns therapie. Ticagrelor wordt daarom vergeleken met clopidogrel en prasugrel.

### 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 27 januari 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: ticagrelor, clopidogrel, prasugrel en acute coronary syndrome.

Er werden één relevante indirect vergelijkende meta-analyse gevonden die niet in het dossier aanwezig was. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	<u>patiënten</u> Aantal kenmerken	interventie en controle	follow-up-duur	belangrijkste uitkomstmaten	stat. Analyse (ITT/PP)	Kans op bias
Wallentin, 2009 <sup>14</sup>	gerandomiseerd dubbelblind dubbeldummy klinisch onderzoek (A2) PLATO	18.624	IAP of NSTEMI (62%) en STEMI (38%)  [64% PCI; 10% CABG]	ticagrelor + ASA vs clopidogrel + ASA	6-12 mnd	- CV dood, fatale MI en fatale CVA - grote bloedingen	ITT  -meer patiënten met ticagrelor (15,9%) dan clopidogrel (14,7%) met incomplete follow-up (p=significant) <sup>15</sup>
Wiviott, 2007 <sup>16</sup>	gerandomiseerd dubbelblind dubbeldummy klinisch onderzoek (A2) TRITON-TIMI 38	13.608	IAP of NSTEMI (74%) en STEMI (26%)  [99% PCI; 1% CABG]	prasugrel + ASA vs clopidogrel + ASA	6-15 mnd	- CV dood, niet fatale MI en niet fatale CVA - grote bloedingen niet-CABG gerelateerd	ITT
Biondi-Zoccai, 2010 <sup>17</sup>	gecorrigeerde indirect vergelijkende meta-analyse	16.480	IAP, NSTEMI en STEMI	ticagrelor + ASA vs prasugrel + ASA	1-15 mnd	- CV dood, niet fatale MI en niet fatale CVA - grote bloedingen niet-CABG gerelateerd	-  - niet gerandomiseerd - verschillen in protocollen, uitkomstmaten en patiëntenpopulatie <sup>18</sup>

ASA = acetylsalicylzuur; CABG = arteriële coronaire bypasschirurgie; CV = cardiovasculair; CVA = cerebrovasculair accident; IAP = instabiele angina pectoris; MI = myocardinfarct; NSTEMI = myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie; PCI = percutane coronaire interventie; STEMI = myocardinfarct met ST-segmentelevatie

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>o</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Canon, 2007 <sup>19</sup>	Alleen patiënten met NSTEMI (n=990)
Gurbel, 2009 <sup>20</sup>	Alleen patiënten met stabiele coronaire arteriële aandoeningen (n=12); surrogaat uitkomstmaat: remming plaatjes aggregatie
Gurbel, 2010 <sup>21</sup>	Alleen patiënten met stabiele coronaire arteriële aandoeningen (n=98) die niet het gewenste therapeutisch effect behaalden met clopidogrel
Yusuf, 2001 <sup>4</sup>	Vergelijkende behandeling: clopidogrel + ASA vs placebo + ASA of clopidogrel vs. ASA;
Sabatine, 2005 <sup>22</sup>	omdat er geen studies zijn die het effect ticagrelor vergeleken hebben met placebo op
Chen, 2005 <sup>23</sup>	harde eindpunten kan er geen indirecte vergelijking worden gemaakt
Current-Oasis, 2010 <sup>24</sup>	

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report for Brilique <sup>25</sup>	EMA, Londen
Richtlijnen voor percutane coronaire interventie <sup>7</sup>	NVVC, Utrecht
Guideline drug eluting stents by the Dutch working Group on interventional cardiology <sup>9</sup>	NVVC, Utrecht
Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation <sup>5</sup>	ESC, Sophia Antipolis
Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes <sup>6</sup>	ESC, Sophia Antipolis
Guidelines for percutaneous coronary interventions <sup>8</sup>	ESC, Sophia Antipolis
Guidelines on myocardial revascularization <sup>10</sup>	ESC, Sophia Antipolis

### 3. Therapeutische waarde

5

De therapeutische waarde van ticagrelor bij patiënten met acuut coronair syndroom die gelijktijdig worden behandeld met ASA is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 10 3a Gunstige effecten

15

**Uitkomstmaten.** In de EMA richtlijn voor de behandeling van patiënten met STEMI, NSTEMI en IAP wordt als meest relevante klinische uitkomst genoemd: vermindering van sterfte (ongeacht de oorzaak).<sup>26,27</sup> De EMA geeft de voorkeur aan sterfte i.p.v. sterfte door hart- en vaatziekte, omdat het bepalen van de doodsoorzaak gepaard gaat met verscheidene problemen.<sup>27</sup> Korte termijn sterfte (30-35 dagen na de start van de behandeling) is volgens de EMA de primaire uitkomstmaat voor het bepalen van de effectiviteit van fibrinolytische geneesmiddelen in patiënten met STEMI.<sup>26</sup> Sterfte gemeten op middellange termijn (6 maanden-1 jaar na de start van de behandeling) is verder nodig om te bepalen of het effect op korte termijn ook op langere termijn kan blijven bestaan.

20

De EMA vindt het gebruik van gecombineerde uitkomsten acceptabel als sterfte (ongeacht de oorzaak) en MI geïncorporeerd worden in deze uitkomstmaat, vanwege het verwachte lage aantal cardiovasculaire gebeurtenissen binnen 30 dagen.<sup>27</sup> Als een gecombineerde uitkomstmaat gebruikt wordt als de primaire uitkomstmaat, moeten de individuele uitkomsten (sterfte en MI) geëvalueerd worden als (aparte) secundaire uitkomstmaten. Als secundaire uitkomstmaten kunnen de volgende klinische relevante uitkomsten worden meegenomen: sterfte door hart- en vaatziekten, MI, CVA en stent thrombosis.<sup>26,27</sup>

25

**Tabel 4. Gunstige effecten van ticagrelor versus clopidogrel en prasugrel versus clopidogrel, bij patiënten met acuut coronair syndroom, na 12 maanden<sup>14</sup> en 15 maanden<sup>16</sup> behandeling**

	studie Wallentin <sup>14</sup>			studie Wiviott <sup>16</sup>		
	ticagrelor + ASA (n = 9.333) N (%)	clopidogrel + ASA (n = 9.291) N (%)	Hazard Ratio (95% BI)	prasugrel + ASA (n = 6.813) N (%)	clopidogrel + ASA (n = 6.795) N (%)	Hazard Ratio (95% BI)
<b>primaire uitkomstmaat</b>						
sterfte door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA	864 (9,8)	1014 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)	643 (9,9)	781 (12,1)	0,81 (0,73-0,90)
<b>secundaire</b>						

<i>uitkomstmaten</i>						
sterfte	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)	188 (3,0)	197 (3,2)	0,95 (0,78-1,16)
sterfte door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA; <b>30 dagen</b>	443 (4,8)	502 (5,4)	0,88 (0,77-1,00)	388 (5,7)	503 (7,4)	0,77 (0,67-0,88)
sterfte, een MI of een CVA	901 (10,2)	1065 (12,3)	0,84 (0,77-0,92)	692 (10,7)	822 (12,7)	0,83 (0,75-0,92)
sterfte door hart- en vaatziekte	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)	133 (2,1)	150 (2,4)	0,89 (0,70-1,12)
MI <sup>a</sup>	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)	485 (7,1) <sup>b</sup>	633 (9,3) <sup>b</sup>	0,76 (0,67-0,85)
CVA <sup>c</sup>	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)	75 (1,1) <sup>b</sup>	71 (1,0) <sup>b</sup>	1,06 (0,76-1,46)
stent thrombosis <sup>d</sup>	118 (2,2) <sup>e</sup>	158 (2,9) <sup>f</sup>	0,75 (0,59-0,95)	68 (1,1) <sup>g</sup>	142 (2,4) <sup>g</sup>	0,48 (0,36-0,64)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CVA = cerebrovasculair accident; HR = hazard ratio; MI = myocardinfarct

<sup>a</sup> De definitie voor MI komt overeen met de universele definitie voor MI (2007)<sup>28</sup>

<sup>b</sup> Fatale en niet-fatale gebeurtenissen (data afkomstig uit EMA assessment report for Eficent<sup>29</sup>)

<sup>c</sup> CVA was gedefinieerd als het optreden van focale neurologische symptomen veroorzaakt door een ischemische of hemorragische gebeurtenis met een duur van meer dan 24 uur of eindigend met de dood

<sup>d</sup> De definitie voor 'stent thrombosis' was gebaseerd op de criteria van de Academic Research Consortium<sup>30</sup> en bestond uit waarschijnlijke en definitieve thrombose

<sup>e</sup> Data gebaseerd op 5.640 patiënten

<sup>f</sup> Data gebaseerd op 5.649 patiënten

<sup>g</sup> Data gebaseerd op 6.422 patiënten

**Tabel 5. Gunstige effecten van ticagrelor en prasugrel bij patiënten met acuut coronair syndroom (indirect vergelijkende meta-analyse)**

	<i>studie Biondi-Zoccai<sup>17</sup></i>		
	<i>ticagrelor + ASA (n = 9.667) N (%)<sup>a</sup></i>	<i>prasugrel + ASA (n = 6.813) N (%)</i>	<i>prasugrel + ASA versus ticagrelor + ASA Odds Ratio (95% BI)<sup>b</sup></i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
sterfte, een MI of een CVA	921 (10,0)	692 (10,7)	0,99 (0,86-1,13)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
sterfte	406 (4,2)	188 (3,0)	1,22 (0,96-1,55)
MI	516 (5,3)	475 (7,0) <sup>c</sup>	Geen data <sup>d</sup>
CVA	127 (1,3)	61 (0,9) <sup>c</sup>	Geen data <sup>d</sup>
stent thrombosis	118 (2,2) <sup>e</sup>	68 (1,1) <sup>f</sup>	0,64 (0,43-0,93)

<sup>a</sup> Data van de studie van Wallentin et al.<sup>14</sup> en Cannon et al.<sup>19</sup>

<sup>b</sup> Odds Ratio <1.0 = effect is gunstiger voor prasugrel; >1.0 = effect is gunstiger voor ticagrelor

<sup>c</sup> Alleen niet-fatale gebeurtenissen

<sup>d</sup> Data niet weergegeven, omdat fatale en niet-fatale gebeurtenissen (Wallentin et al. en Cannon et al.) worden vergeleken met alleen niet-fatale gebeurtenissen (Wiviott et al.)

<sup>e</sup> Data gebaseerd op 5.640 patiënten

<sup>f</sup> Data gebaseerd op 6.422 patiënten

5 **Evidentie.** In de studie van Wallentin et al.<sup>14</sup> werden 18.624 patiënten met acuut coronair syndroom (38% STEMI, 43% NSTEMI, 17% IAP en 3% diagnose onbekend) geïncludeerd. De mediane leeftijd van de patiënten was 62 jaar en de mediane body mass index (BMI) was 27 kg/m<sup>2</sup>. Bij 72% van de patiënten was een invasieve behandeling gepland. In totaal onderging 64% van de patiënten een PCI en 10% een CABG.

10 Van de 18.624 patiënten werden er 9.333 gerandomiseerd naar de behandelings-arm ticagrelor + ASA (onderhoudsdosering: ticagrelor 90 mg 2dd, placebo en 75-100 mg ASA 1dd) en 9.291 naar de behandelings-arm clopidogrel + ASA (onderhoudsdosering: clopidogrel 75 mg 1dd, placebo en 75-100 mg ASA 1dd). Indien gewenst, mocht na het plaatsen van een stent gedurende 6 maanden de ASA onderhoudsdosering verhoogd worden tot 325 mg. De uitgangswaarden zijn goed verdeeld tussen de twee armen. De therapietrouw was 83% in beide behandelings-armen en de mediane behandelduur was 9 maanden. In tabel 4 zijn de resultaten beschreven van de gunstige effecten van ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Het effect van ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA was gunstiger bij alle uitkomstmaten, behalve bij CVA. In totaal, zullen er 54 patiënten met acuut coronair syndroom behandeld moeten worden om na een jaar behandeling met ticagrelor + ASA één sterftegeval door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA te voorkomen in vergelijking met behandeling met clopidogrel + ASA gedurende deze periode.

20 Het risico op sterfte door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA bij patiënten behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA verschilde niet significant tussen patiënten met STEMI

(HR: 0,84 [95% BI: 0,72-0,98]) en patiënten met NSTEMI (HR: 0,83 [95% BI: 0,73-0,94]). Verder lijkt het risico op sterfte vooral verlaagd te zijn bij de 1.261 patiënten die een CABG ondergingen en 1-7 dagen voor de operatie stopte met de studiemedicatie (HR: 0,49 [95% BI: 0,32-0,77]).<sup>31</sup> Het risico op sterfte was vooral verlaagd als de studiemedicatie 1-4 dagen i.p.v. 5-7 dagen voor de operatie was gestopt (HR: 0,21 [95% BI: 0,10-0,42]; interactie P<0,01). Als de studie medicatie >4 dagen voor de CABG was gestopt, was er geen effect op het risico op sterfte (HR: geen data).

In de studie van *Wiviott et al.*<sup>16</sup> werden 13.608 patiënten met acuut coronair syndroom (26% STEMI en 74% NSTEMI en IAP) geïncludeerd. De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar en de mediane body mass index (BMI) was 28 kg/m<sup>2</sup>. In totaal, onderging 99% een PCI en 1% een CABG. Van de 13.608 patiënten werden er 6.813 gerandomiseerd naar de behandelings-arm prasugrel + ASA (onderhoudsdosering: prasugrel 10 mg 1dd, placebo en 75-162 mg ASA 1dd) en 6.795 naar de behandelings-arm clopidogrel + ASA (onderhoudsdosering: clopidogrel 75 mg 1dd, placebo en 75-162 mg ASA 1dd). De uitgangswaarden zijn goed verdeeld tussen de twee armen. De therapietrouw was 96% en de mediane behandelduur was 14,5 maanden. In tabel 4 zijn de resultaten beschreven van de gunstige effecten van prasugrel + ASA versus clopidogrel + ASA. Het effect van prasugrel + ASA versus clopidogrel + ASA was gunstiger bij de volgende uitkomstmaten: sterfte, een MI of een CVA; sterfte door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA; MI; stent thrombosis. De absolute risicoreductie voor sterfte door hart- en vaatziekte, een MI of een CVA was na 15 maanden 2,2% (Number Needed to Treat = 46).

In tabel 5 staan de resultaten van een gecorrigeerde indirect vergelijkende meta-analyse waarin ticagrelor wordt vergeleken met prasugrel.<sup>17</sup> In deze meta-analyse zijn de data van de volgende studies gebruikt: *Wallentin et al.*<sup>14</sup>, *Wiviott et al.*<sup>16</sup> en *Cannon et al.*<sup>19</sup>. In de studie van *Cannon et al.*<sup>19</sup> werden 990 patiënten met NSTEMI geïncludeerd. Na een oplaaddosis kregen 334 van de patiënten ticagrelor 90 mg 2dd, 323 van de patiënten ticagrelor 180 mg 2dd en 327 van de patiënten clopidogrel 75 mg 1dd gedurende 12 weken. In de meta-analyse zijn niet de data van de 323 patiënten meegenomen die behandeld werden met ticagrelor 180 mg 2dd.

In de indirect vergelijkende meta-analyse is om het effect van ticagrelor + ASA te vergelijken met het effect van prasugrel + ASA gebruik gemaakt van clopidogrel + ASA als de comparator. In plaats van de incidentie (aantal gebeurtenissen per persoonjaren) met elkaar te vergelijken (HR) is in deze meta-analyse de prevalentie (percentage gebeurtenissen) met elkaar vergeleken (Odds Ratio). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen het effect van ticagrelor versus prasugrel op de uitkomstmaten, met uitzondering van stent thrombosis.

De resultaten van de indirect vergelijkende meta-analyse komen overeen met de verwachte resultaten als de effectmaat (HR) en de 95% BIs worden vergeleken via indirecte vergelijking (waarbij dus geen rekening wordt gehouden met het feit dat de effecten in twee verschillende klinische onderzoeken zijn gemeten).

**Discussie.** De lagere effectmaat bij sterfte (ongeacht de oorzaak) t.o.v. sterfte door hart- en vaatziekten in de studie van *Wallentin et al.*<sup>14</sup> was onverwacht. Aangezien de groep patiënten die stierf zal hebben bestaan uit een groep waarbij de doodsoorzaak hart- en vaatziekten was en een groep die stierf door andere oorzaken is de verwachting dat bij niet differentiële misclassificatie van de uitkomst de HR van sterfte (ongeacht de oorzaak) dichter bij de één (geen associatie) zou liggen dan de HR van sterfte door hart- en vaatziekten.<sup>32</sup> Mogelijk dat het includeren van patiënten die een CABG hebben ondergaan en 1-7 dagen stopten met de studiemedicatie voor de operatie het risico op sterfte heeft verlaagd. Er zijn geen data m.b.t. de gunstige effecten bij alle patiënten die een CABG ondergingen vs. patiënten die geen CABG ondergingen.

Uit de data van de studie van *Wallentin et al.*<sup>14</sup> blijkt dat patiënten uit Noord-Amerika mogelijk minder baat hebben bij de behandeling met ticagrelor (Noord-Amerika HR: 1,25 [95% BI: 0,93-1,67]; interactie P-waarde voor regio=0,05). De verklaring die de fabrikant aandroeg was dat patiënten in Noord-Amerika een hogere dosis ASA (325 mg) konden krijgen. Het is ook mogelijk dat andere kenmerken die gerelateerd zijn aan het krijgen van een hogere dosis ASA het risico op sterfte door hart- en vaatziekten, een MI of een CVA verhoogd hebben.<sup>15</sup>

Al zijn in dit rapport de data van een gecorrigeerde indirecte meta-analyse beschreven, de interpretatie van deze data wordt bemoeilijkt doordat niet volledig is voldaan aan de volgende twee voorwaarden: homogeniteit en overeenkomstigheid. Met homogeniteit wordt bedoeld dat de verschillende klinische trials die gepoold zijn in de meta-analyse voldoende (niet noodzakelijk compleet) homogeen zijn en dat het gemeten behandelingseffect hetzelfde is.<sup>33</sup> Met

overeenkomstigheid wordt bedoeld dat het gemiddelde relatieve effect in de studie van *Wallentin et al.*<sup>14</sup> generaliseerbaar moet zijn naar patiënten in de studie van *Wiviott et al.*<sup>16</sup> en vice versa. Hierbij moet gelet worden op klinische (o.a., patiëntkenmerken, interventie, setting, duur follow-up en meten van uitkomsten) en methodologische (mate van bias) verschillen. Aangezien er o.a. verschillen zijn in de duur van de follow-up, studiepopulaties (alleen PCI versus PCI, CABG en niet-invasieve behandeling) en gemeten uitkomsten (fatale versus niet-fatale MI en CVA) kunnen de resultaten van deze meta-analyse gebiased zijn. De verschillen tussen de twee studies bemoeilijken ook een indirecte vergelijking waarbij de effectmaat en 95% BI wordt vergeleken zonder rekening te houden met het feit dat de gunstige effecten zijn gemeten in twee verschillende klinische onderzoeken (naïeve of ongecorrigeerde methode).

**Conclusie.** Met een 22% reductie van het risico op sterfte is de behandeling met ticagrelor + ASA effectiever dan die met clopidogrel + ASA. Ook bij de overige uitkomstmaten (o.a. sterfte door hart- en vaatziekten, MI en stent thrombosis) ging het gebruik van ticagrelor + ASA gepaard met een kleinere kans op atherosclerotische complicaties dan clopidogrel + ASA. Het risico op een CVA was niet gereduceerd. De gunstige effecten van de behandeling met ticagrelor + ASA zijn op basis van een indirecte vergelijking overeenkomstig met die van prasugrel + ASA. Het risico op sterfte was echter niet significant lager bij de behandeling met prasugrel t.o.v. clopidogrel in een directe vergelijking.

### 3b Ongunstige effecten

**Uitkomstmaten.** In de EMA richtlijn voor de behandeling van patiënten met STEMI wordt het optreden van intracraniale bloedingen genoemd als de belangrijkste uitkomstmaat voor ongunstige effecten.<sup>26</sup> De volgende uitkomsten zijn verder van belang: grote bloedingen, kleine bloedingen en aantal bloedtransfusies. Bloedingen moeten gedefinieerd worden op basis van een erkend classificatiesysteem (bijvoorbeeld Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI]).<sup>26</sup>

Indien mogelijk is in dit farmacotherapeutisch rapport de data van de grote bloedingen gesplitst in niet-CABG gerelateerde en CABG gerelateerde bloedingen. De reden hiervoor is dat bloedingen ongeacht de oorzaak bestaan uit een verzameling van:

- niet-CABG gerelateerde bloedingen (door de medicatie veroorzaakte bloedingen) en
- CABG gerelateerde bloedingen (door de medicatie en operatie veroorzaakte bloedingen)

**Tabel 6. Ongunstige effecten van ticagrelor versus clopidogrel en prasugrel versus clopidogrel, bij patiënten met acuut coronair syndroom, na 12 maanden<sup>14</sup> en 15 maanden<sup>16</sup> behandeling**

	studie Wallentin <sup>14</sup>			studie Wiviott <sup>16</sup>		
	ticagrelor + ASA (n = 9.235) <sup>a</sup> N (%)	clopidogrel + ASA (n = 9.186) <sup>a</sup> N (%)	Hazard Ratio (95% BI)	prasugrel + ASA (n = 6.741) <sup>a</sup> N (%)	clopidogrel + ASA (n = 6.716) <sup>a</sup> N (%)	Hazard Ratio (95% BI)
intracraniale bloedingen	26 (0,3)	14 (0,2)	1,87 (0,98-3,58)	19 (0,3)	17 (0,3)	1,12 (0,58-2,15)
TIMI bloeding: groot	657 (7,9)	638 (7,7)	1,03 (0,93-1,15)	Geen data	Geen data	Geen data
niet-CABG gerelateerd	221 (2,8)	177 (2,2)	1,25 (1,03-1,53)	146 (2,4)	111 (1,8)	1,32 (1,03-1,68)
CABG gerelateerd	375 (59,3) <sup>b</sup>	362 (57,6) <sup>b</sup>	1,08 (0,85-1,36)	24 (13,4) <sup>c</sup>	6 (3,2) <sup>c</sup>	4,73 (1,90-11,82)
TIMI bloeding: groot of klein	946 (11,4)	906 (10,9)	1,05 (0,96-1,15)	303 (5,0)	231 (3,8)	1,31 (1,11-1,56)
bloedtransfusie						
rode bloedcellen	818 (8,9)	809 (8,9)	1,00 (0,91-1,11)	244 (4,0)	182 (3,0)	1,34 (1,11-1,63)
totaal bloed of rode bloedcellen						
staken behandeling door bijwerkingen	687 (7,4)	551 (6,0)	Geen data	462 (7,2)	390 (6,0)	Geen data

<sup>a</sup> Gebaseerd op het aantal patiënten die in ieder geval één dosis van de medicatie kreeg

<sup>b</sup> Data afkomstig van de studie van Held et al.<sup>31</sup>, aangezien alleen patiënten die een CABG ondergingen een CABG gerelateerde bloeding konden hebben (n=1.261). In deze studie waren alleen patiënten geïncludeerd die 1-7 dagen voor de operatie gestopt waren met het innemen van de medicatie (66% van patiënten die een CABG ondergingen). Deze ratio is een odds ratio en was berekend met de Fisher's exact test

<sup>c</sup> Gebaseerd op alle patiënten die CABG onderging (n=367) en dus niet gerelateerd aan het tijdstip wanneer de medicatie was gestopt. Deze ratio is een odds ratio en was berekend met de Cochran-Mantel-Haenszel test

**Tabel 7. Ongunstige effecten van ticagrelor en prasugrel bij patiënten met acuut coronair syndroom (indirect vergelijkende meta-analyse)**

	studie Biondi-Zoccali <sup>17</sup>	
	ticagrelor + ASA	prasugrel + ASA
		prasugrel + ASA versus ticagrelor + ASA

	(n = 9.667) <sup>a</sup> N (%)	(n = 6.813) N (%)	Odds Ratio (95% BI) <sup>b</sup>
bloeding: groot	683 (7,1) <sup>c</sup>	Geen data	Geen data
niet-CABG gerelateerd	221 (2,4) <sup>e</sup>	146 (2,2) <sup>d</sup>	1,06 (0,77-1,45)
CABG gerelateerd <sup>f</sup>	446 (4,8) <sup>e</sup>	24 (0,4) <sup>d</sup>	Geen data <sup>f</sup>
bloeding: groot of klein	946 (10,2) <sup>c</sup>	303 (4,5) <sup>d</sup>	1,27 (1,04-1,55)

<sup>a</sup> Data van de studie van Wallentin et al.<sup>14</sup> en Cannon et al.<sup>19</sup>

<sup>b</sup> Odds Ratio <1.0 = effect is gunstiger voor prasugrel; >1.0 = effect is gunstiger voor ticagrelor

<sup>c</sup> Data gebaseerd op 9.569 patiënten

<sup>d</sup> Data gebaseerd op 6.741 patiënten

<sup>e</sup> Data gebaseerd op 9.235 patiënten

<sup>f</sup> Deze data is niet getoond, omdat de auteurs hebben aangenomen dat alle patiënten een CABG gerelateerde bloeding kunnen hebben en niet alleen patiënten die een CABG hebben ondergaan

5 **Evidentie.** In de studie van Wallentin et al.<sup>14</sup> werd aangeraden om 5 dagen voor de CABG operatie te stoppen met de behandeling met clopidogrel en 1-3 dagen voor de operatie te stoppen met ticagrelor. Negenendertig procent van de patiënten behandeld met clopidogrel stopte tenminste 5 dagen voor de operatie met de behandeling en 61% van de patiënten behandeld met ticagrelor stopte tenminste 4 dagen voor de operatie met de behandeling. In [tabel 6](#) zijn de resultaten beschreven van de ongunstige effecten van ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee studie-armen m.b.t. het risico op grote bloedingen die gerelateerd waren aan een CABG.

10 Wanneer CABG gerelateerde bloedingen buiten beschouwing worden gelaten, werden bij ticagrelor meer grote bloedingen waargenomen dan bij clopidogrel ([zie tabel 6](#)). De behandeling met ticagrelor werd ook vaker gestaakt (2,9%) als gevolg van een niet-CABG gerelateerde bloeding dan bij clopidogrel (1,2%; P<0,001).<sup>13</sup> Mogelijk is het risico op niet procedure gerelateerde bloeding bij STEMI patiënten die een PCI ondergaan iets lager (HR=1,09 [95% BI: 0,80-1,48]<sup>12</sup>) dan bij de gehele studiepopulatie ([zie tabel 6](#)), echter de 95% BI overlappen en dus is er waarschijnlijk geen statistisch significant verschil in de ongunstige effecten tussen patiënten met STEMI versus patiënten met NSTEMI.

15 Andere niet bloedings-gerelateerde bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij patiënten die behandeld werden met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA waren dyspneu (13,8% versus 7,8%), verlenging van ventriculaire pauzes tijdens de acute fase met 3 of meer seconden (5,8% versus 3,6%), verhoogde creatine concentratie en verhoogde urinezuur concentratie. Er werden geen klinische consequenties gemeld bij de toename van ventriculaire pauzes (o.a. noodzaak tot het inbrengen van pacemaker en ontstaan van bradycardie) verhoogde creatine concentratie en verhoogd urinezuur concentratie (jicht).<sup>13</sup> De meest frequent gerapporteerde dyspneu symptomen waren licht tot matig van intensiteit en de meeste werden gerapporteerd als een enkele episode, kort na de aanvang van de therapie. Astma/COPD patiënten hadden een verhoogd risico op het ontwikkelen van niet-ernstige dyspneu (3,29% versus 0,53%) en ernstige dyspneu (0,38% versus 0,00%).<sup>13</sup>

20 Meer patiënten stakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen (7,4% versus 6,0%; P<0,001).

25 In de studie van Wiviott et al.<sup>16</sup> werden bij alle TIMI bloeding uitkomsten een significant hoger risico gevonden bij patiënten behandeld met prasugrel versus clopidogrel ([zie tabel 6](#)). Meer patiënten stakten de behandeling werden met prasugrel dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen (7,2% versus 6,0%).

30 In [tabel 7](#) staan de resultaten van de gecorrigeerde indirect vergelijkende meta-analyse waarin ticagrelor via een indirecte vergelijking werd vergeleken met prasugrel. Het risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG was niet significant verschillend tussen ticagrelor en prasugrel, maar het risico op kleine + grote bloedingen (ongeacht de oorzaak) was lager bij patiënten behandeld met ticagrelor versus patiënten behandeld met prasugrel. De resultaten van de indirect vergelijkende meta-analyse komen redelijk overeen met de verwachte resultaten als de effectmaat en de 95% BIs indirect worden vergeleken zonder rekening te houden met het feit dat het risico op bloedingen in twee verschillende klinische onderzoeken is gemeten.

35 **Discussie.** De klinische implicatie van kleine bloedingen is onduidelijk en daarom heeft de EMA meer gelet op de effect van ticagrelor op grote bloedingen.<sup>25</sup>



Door het opsplitsen van het type bloedingen (CABG versus niet-CABG) kan het bloedingsrisico beter worden vergeleken tussen ticagrelor en prasugrel. Dit vanwege het feit dat het aantal patiënten die een CABG onderging verschilde tussen de twee studies (10% bij ticagrelor versus 1% bij prasugrel).

De fabrikant van ticagrelor kon het mechanisme niet verklaren voor de hogere incidentie van dyspneu. Volgens Tomoda en collega's zou dit mogelijk door een adenosinedifosfaat (ADP)-gemedieerde mechanisme veroorzaakt kunnen zijn.<sup>34</sup> Daarom heeft de EMA extra aandacht gegeven aan mogelijke arrhythmische effecten die door een ADP-gemedieerd mechanisme kunnen worden veroorzaakt.<sup>25</sup> Al werden de ventriculaire pauzes verlengd met 3 of meer seconden, dit gaf niet meer klinische arrhythmische bijwerkingen.<sup>25</sup> Er werd bijvoorbeeld geen duidelijke relatie gevonden tussen het ontstaan van bradycardie en de behandeling met ticagrelor.

**Conclusie.** Het risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG was met 25% verhoogd bij patiënten die behandeld werden met ticagrelor + ASA i.p.v. met clopidogrel + ASA. Bij patiënten die een CABG ondergingen en 1-7 dagen voor de operatie stopten met ticagrelor of clopidogrel was er geen statistisch significant verhoogd risico op grote bloedingen. Meer patiënten stakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen (7,4% versus 6,0%). Via een indirecte vergelijking is het risico op grote bloedingen vergelijkbaar tussen ticagrelor en prasugrel, behalve bij patiënten die een CABG ondergingen.

### 3c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met ticagrelor en vergeleken behandelingen\*

	ticagrelor	clopidogrel	prasugrel
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		X (2009)
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1998)	

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met ticagrelor en prasugrel is beperkt en die met clopidogrel is ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

De verschillen in de toepasbaarheid zijn gebaseerd op de 1B-teksten van ticagrelor, clopidogrel en prasugrel.<sup>13, 35, 36</sup>

**Contra-indicaties:** Ticagrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige en ernstig verminderde leverfunctie. Prasugrel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfalen. Clopidogrel dient bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie voorzichtig te worden gebruikt.

Prasugrel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA, terwijl ticagrelor alleen gecontra-indiceerd is bij patiënten met een voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen. Het gebruik van clopidogrel gedurende de eerste 7 dagen na acute ischemische cerebrovasculaire accidenten wordt afgeraden.

**Specifieke groepen:** Bij patiënten van 75 jaar en ouder wordt het gebruik van prasugrel in het algemeen niet aangeraden vanwege een hoger risico op bloedingen in deze subpopulatie. Ook bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 60 kg wordt een lagere onderhoudsdosering (5 mg/dag prasugrel) aangeraden vanwege een hoger risico op bloedingen in deze subpopulatie. Er zijn bij beide subgroepen geen klinische gegevens over de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met een lagere onderhoudsdosering van prasugrel.

Het gebruik van ticagrelor wordt afgeraden bij nierdialyse patiënten vanwege het ontbreken van gegevens. Bij alle drie de middelen is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie, al is de therapeutische ervaring beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

**Interacties:** Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met sterke CYP3A4 remmers is gecontra-indiceerd. Het gelijktijdig gebruik van clopidogrel met (es)omeprazole wordt afgeraden. Tevens wordt afgeraden om gelijktijdig met clopidogrel geneesmiddelen te gebruiken die het CYP2C19 enzym remmen.<sup>37</sup>

**Overig:** Bij patiënten van Aziatische afkomst is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van ticagrelor 20% hoger (na het corrigeren voor het lichaamsgewicht) dan bij blanke patiënten. Afro-Amerikaanse patiënten vertoonden t.o.v. blanke patiënten een 18% lagere biologische

beschikbaarheid van ticagrelor. De ervaring van prasugrel bij Aziatische patiënten is beperkt en daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten. De Cmax en AUC van de actieve metabooliet van clopidogrel nam met 30-50% af bij patiënten met een lagere activiteit van het CYP2C19 enzym. Aziatische patiënten hebben een hogere frequentie van allelen die in verband worden gebracht met een lagere activiteit van CYP2C19 enzym.

**Conclusie.** Ticagrelor is even breed toepasbaar als clopidogrel. Prasugrel is mogelijk minder breed inzetbaar, aangezien bij patiënten 75 jaar en ouder of een lichaamsgewicht van 60 kg of minder een aanpassing van de onderhoudsdosering nodig is terwijl de gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij een lagere dosering van prasugrel nog ontbreken.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 9. Gebruiksgemak van ticagrelor en vergeleken behandelingen**

	<i>ticagrelor</i>	<i>clopidogrel</i>	<i>prasugrel</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	geen verschil
toedieningsfrequentie	2 dd	1 dd	1 dd	frequenter

**Discussie.** Mogelijk vermindert de tweemaal daagse toediening van ticagrelor de therapietrouw. De therapietrouw in de dubbel-dummy klinische onderzoek van *Wallentin et al.*<sup>14</sup> was lager dan in die van *Wiviott et al.*<sup>16</sup> (83% versus 96%).

**Conclusie.** De toedieningswijze van ticagrelor is gelijk aan die van clopidogrel en prasugrel. Ticagrelor moet frequenter worden toegediend, namelijk 2 maal daags i.p.v. 1 maal daags.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Het risico op sterfte is met 22% gereduceerd bij patiënten die worden behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Het risico op grote bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG was met 25% verhoogd bij patiënten die werden behandeld met ticagrelor + ASA versus clopidogrel + ASA. Meer patiënten staakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen. Er is meer ervaring met clopidogrel dan met ticagrelor. De toedieningsfrequentie van clopidogrel is eenmaal daags, terwijl die van ticagrelor tweemaal daags is. Bij de behandeling van patiënten met acuut coronair syndroom heeft ticagrelor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel. In tegenstelling tot met prasugrel, was er met ticagrelor een significant verlaagd risico op sterfte t.o.v. clopidogrel.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

“Ticagrelor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel op basis van een klinisch relevante afname in het primaire samengestelde eindpunt van het risico op sterfte vanwege een cardiovasculaire oorzaak, een MI of een CVA. Daarnaast is er sprake van een klinisch zeer relevante afname van zowel de totale mortaliteit als de cardiovasculaire mortaliteit. Deze significant betere effectiviteit ten opzichte van clopidogrel gaat niet gepaard met een verhoogd risico op ernstige bloedingen of levensbedreigende of fatale bloedingen.

Dit is een wezenlijk en klinisch relevant verschil met prasugrel dat ten opzichte van clopidogrel wel een significant verschil in het primaire samengestelde eindpunt van het risico op sterfte vanwege een cardiovasculaire oorzaak, een myocardinfarct of een beroerte heeft, maar geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit of totale mortaliteit laat zien. Daarnaast gaat bij prasugrel een betere effectiviteit t.o.v. clopidogrel wel hand in hand met een groter risico op ernstige bloedingen inclusief fatale bloedingen..”

### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De gunstige effecten van ticagrelor zijn inderdaad beter dan die bij clopidogrel. Het gaat gepaard met een significant verhoogde toename van het risico op ernstige (grote) bloedingen die niet gerelateerd waren aan een CABG. Er was geen significant verhoogd bloedingsrisico bij patiënten die een CABG ondergingen en 1-7 dagen met de medicatie stopten voor de operatie. Meer patiënten staakten de behandeling met ticagrelor dan met clopidogrel vanwege bijwerkingen. Het effect op fatale bloedingen is niet beoordeeld vanwege het kleine aantal gebeurtenissen.

In tegenstelling tot met prasugrel, was er met ticagrelor een significant verlaagd risico op sterfte t.o.v. clopidogrel.

5 **5. Literatuur**

Zie pagina 16 en 17

10 *Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk ... van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

### Kosten

5

#### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>ticagrelor</i> (90 mg)	<i>clopidogrel</i> (75 mg)	<i>prasugrel</i> (10 mg)
prijs*	€66,64	€18,35	€56,40
kosten per 30 dagen	€71,40	€18,35	€56,40

\*Bron: Z-index. [januari 2011]

### CFH-advies

10

Ticagrelor is effectiever dan clopidogrel in het voorkomen van de atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom (onstabiele angina pectoris, of een hartinfarct met of zonder ST-elevatie). Het risico op ernstige bloedingen is verhoogd bij patiënten met acuut coronair syndroom die niet een CABG ondergaan.

## Preparaattekst

**Hoofdstuk:** 4/C/20 BLOED Thrombocytenaggregatieremmers

5 **Stofnaam:** ticagrelor

**Merknaam:** Brilique®

10 **Fabrikant:** AstraZeneca

**Samenstelling:** Filmomhulde tablet 90 mg voor orale toediening  
ATC-code: B01AC24

15 **Vergoedingsstatus:** nog niet vastgesteld

**WTB/bijlage 2/etc.:** nog niet vastgesteld

20 **Eigenschappen:** Bloedplaatjesaggregatieremmer, die zich snel en reversibel bindt aan de bloedplaatjesreceptoren. Het voorkomt signaaloverdracht via interactie met de plaatjes P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor en voorkomt hiermee de ADP gefaciliteerde plaatjes activering en aggregatie.

### *Kinetische gegevens:*

Biologische beschikbaarheid = ~36%

Tmax = 1,5 uur (ticagrelor); 2,5 uur (actieve metaboliet)

25 Verdelingsvolume = 1,25 l/kg

Eitwitbinding = >99,7% (ticagrelor, actieve metaboliet)

Metabolisering: vnl. door het CYP3A4 enzym in een actieve metaboliet

Eliminatie = 58% met de feces en 27% met de urine, als onwerkzame metaboliet; actieve metaboliet met de feces.

30 Eliminatie-halfwaardetijd = 7 uur (ticagrelor); 8,5 uur (actieve metaboliet)

35 **Indicaties:** In combinatie met acetylsalicylzuur (ASA): profylaxe van atherotrombotische complicaties bij acuut coronair syndroom (d.w.z. instabiele angina pectoris, myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI) of myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI)), bij medicamenteus behandelde patiënten en bij patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of coronaire bypassoperatie (CABG) ondergaan.

**Contra-indicaties:** Actieve pathologische bloedingen. Voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen. Matig tot ernstige verminderde leverfunctie.

### **Zwangerschap:**

40 Teratogenese = Bij de mens, onvoldoende gegevens; bij dieren in hoge dosering aanwijzingen voor schadelijkheid

Advies = Gebruik ontraden

### **Lactatie:**

45 Overgang in de moedermelk = onbekend (bij de mens); ja (bij dieren)

Advies = Gebruik ontraden of het geven borstvoeding ontraden.

50 **Bijwerkingen:** Vaak (1-10%): procedurele locale bloeding, huid- en onderhuidse bloeding, blauwe plekken, gastro-intestinale bloeding, epistaxis. Dyspneu. Soms (0,1-1%): intracraniale bloeding, oogbloeding, urinewegbloeding, vaginaal bloedverlies, postprocedurele bloeding, hemoptoë. Gastritis, overgeven, misselijkheid, dyspepsie, gastro-intestinaal ulcus, diarree, buikpijn. Uitslag, jeuk. Duizeligheid. Hoofdpijn. Zelden (0,01-0,1%): retroperitoneale bloeding, bloeding in het oor, hematrose. Paresthesie. Verwardheid. Verhoging creatinewaarde en urinezuur.

55 **Interacties:** ticagrelor is een substraat voor CYP3A4 en zelf een lichte tot matige remmer van CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4 remmers (bijv. ketoconazol, claritromycine, ritonavir en atazanavir) is gecontra-indiceerd. Sterke CYP3A4 inductoren verminderen mogelijk de blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische bandbreedte (bijv. ergot alkaloiden) wordt afgeraden, aangezien ticagrelor de blootstelling van deze geneesmiddelen kan vergroten. Gelijktijdig gebruik met simvastatine of

lovastatine in doseringen groter dan 40 mg wordt afgeraden vanwege een vergroot risico van bijwerkingen van deze statines.

Ticagrelor is eveneens een substraat van P-gp, een zwakke P-gp remmer en verhoogt mogelijk de blootstelling aan andere P-gp substraten zoals digoxine en cyclosporine. Alertheid is geboden bij

gelijktijdig gebruik met sterke P-gp-remmers zoals verapamil, kinidine en ciclosporine. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen (bijv. NSAIDs en SSRIs) is voorzichtigheid geboden. Gezien de waarnemingen van vooral asymptomatische ventriculaire pauzes en bradycardie in een klinisch onderzoek, de nodige voorzichtigheid in acht nemen als het in combinatie wordt gegeven met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken.

**Waarschuwingen/Voorzorgen:** Het gelijktijdig gebruiken met hoge onderhoudsdosering ASA (>300) mg wordt afgeraden vanwege een mogelijk lagere werkzaamheid van ticagrelor.

Voorzichtigheid is geboden bij toegenomen kans op bloedingen ten gevolge van trauma, chirurgische ingrepen, stollingstoornissen of recente gastro-intestinale bloedingen. Bij een electieve chirurgische ingreep zonder gewenste bloedplaatjesaggregatie-remmende werking de behandeling met ticagrelor 7 dagen voor de chirurgische ingreep onderbreken. De patiënt dient de (tand)arts in te lichten over het gebruik van ticagrelor, voordat een chirurgische ingreep wordt gepland of een ander geneesmiddel wordt genomen. De ervaring bij patiënten met een verhoogd risico op bradycardie is beperkt en bij deze patiënten voorzichtigheid in acht nemen. Men dient verder rekening te houden met een verhoogd risico op dyspneu bij asthma en/of COPD patiënten. Ticagrelor kan de creatinespiegels verhogen, daarom de nierfunctie een maand na aanvang van de behandeling controleren, en hierna op routinematige bepaalde tijdstippen; vooral bij patiënten ouder dan 75 jaar, patiënten met matig tot ernstige verminderde nierfunctie en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met een angiotensinereceptorblokker. Het gebruik van ticagrelor bij nierdialysepatiënten wordt afgeraden. Door een mogelijk optredende hyperurikemie ticagrelor liever niet gebruiken bij urinezuur nefropathie; verder kan jicht verergeren. De ervaring van het gebruik > 12 maanden is beperkt.

**Overdosering:** Er is geen antidotum voor ticagrelor. Er zijn geen gegevens bekend over een eventueel hemostatisch voordeel van een plaatjestransfusie. Behandeling met antifibrinolytica en/of recombinant factor VIIa kan de hemostase mogelijk verbeteren.

**Dosering:** Eenmalige oplaaddosis van 180 mg. Vervolgens 90mg 2x/dag gedurende ten minste 12 maanden. Voegtijdige onderbreking kan bij patiënten met acuut coronair syndroom resulteren in een vergroot risico van myocardinfarct of cardiovasculair overlijden. Bij het vergeten van een dosis deze niet op een later tijdstip inhalen. Ticagrelor gebruiken in combinatie met acetylsalicylzuur 75-150 mg 1x/dag.

Indien nodig kan direct worden overgeschakeld van clopidogrel naar ticagrelor.

**Benodigde vervolgacties Kompas:**

- <sup>1</sup> Poos MJJC, Dis I van, Engelfriet PM, et al; RIVM. Hoe vaak komen coronaire hartziekten voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven, 2010. Beschikbaar via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/coronaire-hartziekten/omvang/>.
- <sup>2</sup> Merry AH, Erkens PM, Boer JM, et al.. Co-occurrence of metabolic factors and the risk of coronary heart disease: A prospective cohort study in the Netherlands. *Int J Cardiol*. 2011 In press.
- <sup>3</sup> Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091-4.
- <sup>4</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- <sup>5</sup> Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
- <sup>6</sup> Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28: 1598-660.
- <sup>7</sup> Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Richtlijnen voor percutane coronaire interventie. 2005. Beschikbaar via: <http://www.nvvc.nl/media/richtlijn/6/Percutane%20coronaire%20interventie%202005.pdf>
- <sup>8</sup> Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al.; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
- <sup>9</sup> Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Guideline drug eluting stents by the Dutch working Group on interventional cardiology. 2006. Beschikbaar via: <http://www.nvvc.nl/media/richtlijn/93/Guideline%20Drug%20Eluting%20Stents%202006.pdf>
- <sup>10</sup> European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 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). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
- <sup>11</sup> Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
- <sup>12</sup> Steg PG, James S, Harrington RA, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122: 2131-41.
- <sup>13</sup> European Medical Agency. 1B-tekst Brilique. London, 2011. Rapportnummer: EMEA/H/C/001241. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>14</sup> Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- <sup>15</sup> Dr. Marciniak. Ticagrelor for acute coronary syndromes, NDA-433. Beschikbaar via: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM220192.pdf>
- <sup>16</sup> Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
- <sup>17</sup> Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; in press.
- <sup>18</sup> Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, et al. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 277-91.
- <sup>19</sup> Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al.; DISPERSE-2 Investigators. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1844-51.
- <sup>20</sup> Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577-85.
- <sup>21</sup> Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188-99.
- <sup>22</sup> Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179-89.
- <sup>23</sup> Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
- <sup>24</sup> CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.
- <sup>25</sup> European Medicine Agency. Assessment report for Brilique. London, 2010. Rapportnr: EMEA/H/C/1241. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>26</sup> European Medicine Agency. Points to Consider on the Clinical Development of Fibrinolytic Medicinal Products in the Treatment of Patients with ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction (STEMI). 2003. Geraadpleegd Jan 2010 via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003339.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003339.pdf).
- <sup>27</sup> European Medicine Agency. Points to Consider on Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of Acute Coronary syndrome (ACS) without persistent ST-Segment Elevation. 2000. Geraadpleegd Jan 2010 via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003363.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003363.pdf)

- 
- <sup>28</sup> Thygesen K, Alpert JS, White HD et al.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-53.
- <sup>29</sup> European Medicine Agency. Assessment report for Efient. London, 2010. Rapportnr: EMEA/H/C/000984. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>30</sup> Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.
- <sup>31</sup> Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672-84.
- <sup>32</sup> Rothman K en Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd edition. City: Philadelphia, US. Publisher: Lippincott-Raven Year:1998.
- <sup>33</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338 :b1147-53.
- <sup>34</sup> Tomoda H. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 2385; 2387-8.
- <sup>35</sup> European Medical Agency. 1B-tekst Efient. London, 2009. Rapportnummer: EMEA/H/C/000984. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>36</sup> European Medical Agency. 1B-tekst Plavix. London, 2010. Rapportnummer: EMEA/H/C/000174. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>37</sup> College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 16 februari 2010. Herzien standpunt interactie clopidogrel met protonpompremmers. Geraadpleegt in Maart 2011 via <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/20101216-Herzien-standpunt-interactie-clopidogrel-met-protonpompremmers/default.htm>



# Kostenconsequentieraming van opname van ticagrelor (Brilique®) bij acuut coronair syndroom in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

## 1. Inleiding

Ticagrelor is geregistreerd voor preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom, met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met clopidogrel of prasugrel. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft (CFH) heeft vastgesteld dat ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel<sup>1</sup>. Ticagrelor komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In dit rapport worden de meerkosten geraamd die ontstaan als ticagrelor opgenomen wordt op lijst 1B van het GVS.

## 2. Uitgangspunten

### *Aantal patiënten*

Het aantal nieuwe patiënten met een acuut myocardinfarct werd in 2007 geschat op 26.500 (incidentie: ~1,6 per 1.000).<sup>2</sup> In de Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) cohort studie werd gedurende 218.064 persoonsjaren 286 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met instabiele angina pectoris (IAP) (incidentie: ~1,3 per 1.000).<sup>3</sup> Op basis van deze gegevens is het verwachte aantal nieuwe patiënten met acuut coronair syndroom ~48.250 in 2011. In deze KCR wordt uitgegaan van 48.000 nieuwe patiënten per jaar.

### *Substitutie*

Ticagrelor gaat behandeling met clopidogrel of prasugrel vervangen. Clopidogrel en prasugrel staan in één cluster op lijst 1A van het GVS. Om een inschatting te maken van de kosten wordt daarom alleen vergeleken met clopidogrel.

### *Off-label gebruik*

Het is mogelijk dat ticagrelor bij een bredere patiëntenpopulatie gebruikt zal worden dan de geregistreerde indicatie. Daarnaast is het mogelijk dat ticagrelor off-label langer dan 12 maanden toegepast zal worden. Om de kosten van ticagrelor inclusief mogelijk off-label gebruik mee te nemen, is een scenario toegevoegd waarin de kosten geraamd worden op basis van de huidige gebruiksgegevens van clopidogrel. Volgens de GIP-databank werden in 2009 101.680 mensen behandeld met clopidogrel<sup>4</sup>. Deze mensen gebruikten gemiddeld 240 DDD per jaar. Hierbij zijn ook startende en stoppende gebruikers meegenomen. In principe zou clopidogrel maximaal 12 maanden lang gebruikt moeten worden, behalve bij patiënten die clopidogrel gebruiken omdat zij geen aspirine kunnen verdragen. Deze groep is echter klein en zal weinig invloed op de totale consumptie van clopidogrel hebben. Als uitgegaan wordt van een gebruik van 1 DDD per gebruiker per dag, zou het totale aantal prevalentie gebruikers van clopidogrel ca 67.000 bedragen (240 DDD/365 dagen\*101.680 gebruikers). Dit getal ligt aanzienlijk hoger dan het aantal patiënten dat men zou verwachten op basis van de incidentie van ACS. Een mogelijke verklaring zou zijn dat patiënten gemiddeld langer dan 12 maanden clopidogrel gebruiken. In dat geval zou het aantal werkelijke gebruikers lager liggen. Het aantal totaal geconsumeerde DDD blijft echter hetzelfde. Daarom is voor de berekening van de kosten inclusief off-label gebruik uitgegaan van de bovengenoemde 67.000 gebruikers.

### *Dosering en kosten*

De aanbevolen dosering voor ticagrelor is 90mg tweemaal per dag. De AIP bedraagt €66,64 per verpakking van 56 stuks. Op basis hiervan bedragen de kosten van 1 jaar behandeling met ticagrelor €890 per jaar, inclusief 6,82% clawback, receptregelvergoeding en 6% BTW. De kosten van clopidogrel zijn afhankelijk ervan of een generiek preparaat of een spécialité gebruikt wordt. Volgens de GIP databank gebruikte in 2009 nog 44% van de patiënten het spécialité **Foot!**

**Bladwijzer niet gedefinieerd..** Voor een raming van de kosten wordt ticagrelor vergeleken met het gewogen gemiddelde van clopidogrel generiek en spécialité. Het is aannemelijk dat het gebruik van het generieke preparaat sindsdien verder is toegenomen. Mocht het aandeel generieke clopidogrel toenemen, dan zullen de meerkosten van ticagrelor hoger uitvallen. Zie tabel 1 voor een berekening van de kosten van ticagrelor en clopidogrel per patiënt per jaar. Zie tabel 2 voor de meerkosten per patiënt per jaar.

## Kostenconsequentieraming voor ticagrelor (Brilique®)

<b>Tabel 1: Kosten van ticagrelor<sup>5</sup> en clopidogrel<sup>6</sup></b>	ticagrelor 180 mg/dag	clopidogrel spécialité 75mg/dag	clopidogrel generiek 75mg/dag	clopidogrel gewogen gemiddelde 75mg/dag
marktaandeel		43,57%	54,43%	
kosten per jaar incl clawback, BTW, receptregelvergoeding	€ 890	€ 318	€ 21	€ 151

<b>Tabel 2: Meerkosten per jaar als ticagrelor clopidogrel vervangt</b>	Meerkosten voor ticagrelor (€ 890)
kostenbehandeling clopidogrel generiek: € 21	€ 869
clopidogrel gewogen gemiddelde: € 151	€ 739
kostenbehandeling clopidogrel spécialité: € 318	€ 572

### Marktpenetratie

In drie van de vier richtlijnen wordt aanbevolen om aan patiënten met acuut coronair syndroom ter preventie van atherotrombotische voorvallen clopidogrel en ASA voor te schrijven. Echter toen deze richtlijnen werden geschreven, waren de nieuwere trombocytenaggregatieremmers (ticagrelor en prasugrel) nog niet in Europa geregistreerd. In de richtlijnen uit 2010 voor de behandeling van myocardiale revascularisatie werden prasugrel en ticagrelor (en niet clopidogrel) bij patiënten met STEMI en clopidogrel, prasugrel en ticagrelor bij patiënten met NSTEMI aanbevolen als eerstelijnstherapie<sup>1</sup>. Het is moeilijk te voorspellen hoe deze aanbevelingen zullen uitwerken op het marktaandeel van ticagrelor. In deze KCR wordt ervan uitgegaan dat uiteindelijk de helft van de in aanmerking komende patiënten behandeld zullen worden met ticagrelor. De overige patiënten worden behandeld met clopidogrel of prasugrel. In tabel 4 wordt een schatting gegevens van het aantal patiënten per jaar voor de twee scenario's.

<b>Tabel 3: Schatting van het aantal gebruikers van ticagrelor</b>	2011	2012	2013
geschatte marktpenetratie van ticagrelor	15%	30%	50%
<i>Aantal patiënten volgens CAREMA studie</i>	48.000	48.000	48.000
Aantal gebruikers ticagrelor	7200	14.800	24.000
<i>Aantal patiënten inclusief mogelijk off-label gebruik</i>	67.000	67.000	67.000
Aantal gebruikers ticagrelor inclusief off-label gebruik	10.000	20.000	33.500

### 3. Kostenconsequentieraming

Tabel 4 geeft een raming van de verwachte kosten ten laste van het farmaciebudget.<sup>7</sup>.

<b>Tabel 4: Raming van de totale kosten</b>	2011	2012	2013
<i>Aantal patiënten volgens CAREMA studie</i>			
Aantal geschatte gebruikers van ticagrelor	7.200	14.800	24.000
kosten ticagrelor	€ 6.408.000	€ 13.172.000	€ 21.360.000
kosten clopidogrel (gewogen gemiddelde)	€ 1.231.200	€ 2.530.800	€ 4.104.000
<b>totale kosten per jaar</b>	<b>€ 5.176.800</b>	<b>€ 10.641.200</b>	<b>€ 17.256.000</b>
<i>Aantal patiënten inclusief mogelijk off-label gebruik</i>			
Aantal geschatte gebruikers van ticagrelor	10.000	20.000	33.500
kosten ticagrelor	€ 8.900.000	€ 17.800.000	€ 29.815.000
kosten clopidogrel (gewogen gemiddelde)	€ 1.710.000	€ 3.420.000	€ 5.728.500
<b>totale kosten per jaar</b>	<b>€ 7.190.000</b>	<b>€ 14.380.000</b>	<b>€ 24.086.500</b>

### 4. Conclusie

Opname van ticagrelor op lijst 1b van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op € 17 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie. Als ticagrelor ook off-label toegepast wordt voor dezelfde indicaties als clopidogrel kunnen de kosten oplopen tot € 24 miljoen per jaar. Hierbij bestaat een onzekerheid over het aantal patiënten dat

Kostenconsequentieraming voor ticagrelor (Brilique®)

ticagrelor gaat gebruiken i.p.v. clopidogrel of prasugrel, en het marktaandeel van generiek clopidogrel dat vervangen wordt door ticagrelor.

## 5. Referenties

---

<sup>1</sup> College voor zorgverzekeringen Farmaco-therapeutisch rapport voor ticagrelor (Brilique®) bij de indicatie 'acuut coronair syndroom', 2011008649 [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>2</sup> Poos MJJC, Dis I van, Engelfriet PM, et al; RIVM. Hoe vaak komen coronaire hartziekten voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven, 2010. Beschikbaar via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/coronaire-hartziekten/omvang/>.

<sup>3</sup> Merry AH, Erkens PM, Boer JM, et al.. Co-occurrence of metabolic factors and the risk of coronary heart disease: A prospective cohort study in the Netherlands. *Int J Cardiol.* 2011 In press.

<sup>4</sup> GIPdatabank, College voor zorgverzekeringen 2010. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)

<sup>5</sup> AstraZeneca, vergoedingsdossier ticagrelor (Brilique) bij ACS

<sup>6</sup> [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl)

<sup>7</sup> College voor zorgverzekeringen: Farmaco-economisch rapport voor ticagrelor (Brilique®), 2011008649, Diemen 2011

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: ticagrelor (Brilique®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 28 februari 2011, 28 maart 2011 en 23 mei 2011

### 28 februari 2011

#### Agendapunt 8

*Ticagrelor (Brilique®; 1B; Chronische angina pectoris) CFH 167/6*

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Ticagrelor voor atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom, met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan.

In het FT-rapport wordt de effectiviteit van ticagrelor vergeleken met clopidogrel en prasugrel. Alle drie de trombocytenaggregatieremmers verminderen voornamelijk het risico op sterfte door atherotrombotische complicatie binnen de eerste 30 dagen na de start van de behandeling. Het meest voorkomende ongunstige effect van trombocytenaggregatieremmers is een verhoogd risico op bloedingen.

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel op basis van betere gunstige effecten, die niet gepaard gaan met een verhoogd risico op grotere bloedingen (ongeacht de oorzaak).

Daarnaast gaat bij prasugrel een betere effectiviteit ten opzichte van clopidogrel gepaard met een groter risico op bloedingen (ongeacht de oorzaak).

Het concept oordeel is gelijke therapeutische waarde als clopidogrel en prasugrel.

Advies is opname op bijlage 1A.

##### Discussie

In het FT-rapport staat op verschillende plaatsen het zinsdeel "Verhoging van het risico op grote en niet-CABG gerelateerde bloedingen". De Commissie is van mening dat door het woord "en" gesuggereerd wordt dat het risico op alle grote bloedingen verhoogd is en het risico grote CABG gerelateerde bloedingen verhoogd is. De CABG-gerelateerde bloedingen hebben een hazard ratio van 1,08. Deze groep van bloedingen is niet significant verhoogd. Het secretariaat past dit aan. In het CFH-advies staat dat er een grotere kans is op ernstige bloedingen en wordt de vergelijking tussen de CABG en niet CABG niet meer genoemd.

De Commissie stelt voor dat bij de vergelijking met prasugrel consequent te vermeld dat het hierbij om een indirecte vergelijking gaat en daardoor de bewijsvoering minder sterk is dan bij een directe vergelijking.

Het risico op sterfte was lager bij patiënten die behandeld werden met ticagrelor ten opzichte van clopidogrel. De Commissie is van mening dat dit overall het belangrijkste effect is. Wanneer naar de benefit risk wordt gekeken, is de Commissie van mening dat ticagrelor een meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel.

Ook dient het secretariaat, indien mogelijk, het risico op alle CABG gerelateerde bloedingen in het rapport op te nemen. Het secretariaat geeft aan dat deze data ontbreken.

Bij de discussie over de gebruikte studies staat in het FT-rapport dat het onduidelijk is of in de studie van Wallentin et al. de juiste toets is gebruikt. De Commissie is van mening dat aanpassing van de formulering nodig is omdat anders het beeld kan ontstaan dat de studie niet valide is.

Bij de toepasbaarheid staat bij de interacties dat het gelijktijdig gebruik van clopidogrel met protonpompremmers wordt afgeraden. Volgens de Commissie is dit niet correct, omdat dit alleen geldt voor (es)omeprazol. Bij de conclusie van de toepasbaarheid staat dat prasugrel mogelijk minder breed inzetbaar is, aangezien bij patiënten van 75 jaar en ouder of een lichaamsgewicht van 60 kg of minder een aanpassing van de onderhoudsdosering nodig is, terwijl de gegevens over de veiligheid bij een lagere dosering van prasugrel nog ontbreken. De Commissie acht het onwaarschijnlijk dat bij

een lagere dosering de veiligheid in het geding is. In het rapport staat bij de aandoeningen bij de subparagraaf myocardiële revascularisatie de resultaten. De Commissie vindt deze gedetailleerde informatie overbodig. Het secretariaat past dit aan. Het effect van clopidogrel kan mogelijk door CYP2C19 polymorfismen beïnvloed zijn. De Commissie acht nadere toelichting in het rapport zinvol.

In het CFH-advies wordt opgenomen dat ticagrelor effectiever is dan clopidogrel in het voorkomen van de atherotrombotische complicaties bij patiënten met acuut coronair syndroom.

De Commissie komt tot het oordeel dat ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel. In tegenstelling tot prasugrel, was er met ticagrelor een significant verlaagd risico op sterfte t.o.v. clopidogrel.

#### CFH-rapport

In het CFH-rapport wordt de conclusie gewijzigd, omdat de Commissie van mening is dat ticagrelor niet onderling vervangbaar is met clopidogrel.

#### Besluit

Het FT- en CFH-rapport wordt naar aanleiding van de discussie aangepast. Het oordeel van de Commissie is dat ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel. Zodra er duidelijkheid over de clustering is, wordt het FT- en CFH-rapport aangepast en komen de rapporten terug in de volgende vergadering, tesamen met een FE-rapport en KCR.

## **28 maart 2011**

### **Agendapunt 5**

*Ticagrelor (Brilique®; 1B; Chronische angina pectoris) CFH 168/3*

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Ticagrelor voor atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom, met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan. Het CFH-oordeel was dat ticagrelor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van clopidogrel, omdat in een rechtstreekse vergelijking is aangetoond dat het effectiever is dan clopidogrel.

Via een indirecte vergelijking zijn de gunstige effecten van ticagrelor vergelijkbaar met prasugrel. Een significant lager risico op sterfte met prasugrel ten opzichte van clopidogrel is in een directe vergelijking echter niet aangetoond.

Op basis van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel komt ticagrelor in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Voor prasugrel is de therapeutische meerwaarde ten opzichte van clopidogrel op basis van een vermindering van sterfte niet aangetoond. In 2009 is geconcludeerd dat prasugrel therapeutisch gelijkwaardig is aan clopidogrel (CFH-rapport 09/20) op basis van een groot, direct vergelijkend onderzoek. Daarna zijn geen nieuwe onderzoeken met prasugrel gepubliceerd. Dit betekent dat prasugrel nog steeds therapeutisch gelijkwaardig is aan en onderling vervangbaar met clopidogrel.

Om ticagrelor op bijlage 1B te kunnen plaatsen, is de conclusie in het CFH-rapport aangepast.

#### FE-rapport

De Commissie heeft een aantal aanvullingen op het rapport. De commissie is het niet eens met de berekening van de kosten in het FE-dossier. Bij de indirecte niet-medische kosten worden deze berekend vanwege de mediane leeftijd van de patiënt, hierbij moet ook de gemiddelde leeftijd vermeld worden. Voor de kostprijsberekening voor voornamelijk het myocardinfarct (MI) en CVA zouden recentere gegevens beschikbaar moeten zijn. Bij de opgave van de kosten is geen splitsing gemaakt tussen volumina en unitprijzen, waardoor de unitprijs nu onbekend is. In tabel A5 wordt er bij het tweede halfjaar zorg vanuit gegaan dat de patiënt in het tweede halfjaar meer zorg ontvangt dan

in het eerste halfjaar. Dit lijkt de Commissie onwaarschijnlijk. In dezelfde tabel worden de kosten eerst gespecificeerd en daarna opnieuw verdeeld, dit is omslachtig. Het gewogen gemiddelde van de kosten is onjuist gewogen door kosten 0 euro te rekenen voor patiënten die overlijden. Sterfte is een aparte gezondheidstoestand, daarom hadden deze patiënten niet meegenomen moeten worden. De kosten van stroke worden eerst gespecificeerd per half jaar om vervolgens opgeteld en herverdeeld te worden, dit komt omslachtig over.

In tabel 8 tellen de kosten bij MI van de eerste en daaropvolgende maanden op tot 90% in plaats van 100%. In de tabel met de directe niet-medische kosten zijn deze in het eerste half jaar een aantal keren 0 euro, waarover geen uitleg wordt gegeven in het dossier. Bij de gevoeligheidsanalyses is de gekozen marge voor de utiliteiten klein terwijl de onzekerheid groot is door de aanname dat de utiliteiten tot de derde macht verheven kunnen worden. Dit is onlogisch. Betrouwbaarheidsintervallen voor de kosten van stroke zouden beschikbaar moeten zijn. De transitiekansen zijn nog onvoldoende inzichtelijk verwoord qua berekening en verklaring. De gebruikte data dateren deels uit 1999, dit is onvoldoende recent.

De Commissie is van mening dat extrapolatie van risico's op basis van de CURE populatie (subpopulatie NSTEMI) het effect van ticagrelor mogelijk onderschat, maar acht deze aanname acceptabel. Op de aanname dat het effect op kwaliteit van leven bij opvolgende MI of CVA gecombineerd wordt, is het voorstel van de Commissie om een gevoeligheidsanalyse te doen.

Tenslotte een tekstuele wijziging dat de term 'gemultipliceerd' in het rapport vervangen zal worden door de term 'vermenigvuldigd'.

#### KCR

De Commissie adviseert de totale kosten aan te passen aangezien veel patiënten gebruik zullen maken van ticagrelor in plaats van clopidrogel.

#### CFH-rapport

Het benefit risk zal explicieter in het advies verwerkt worden.

#### Besluit

De Commissie besluit dat ticagrelor met de huidige farmaco-economische analyse niet in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. De fabrikant heeft nog de mogelijkheid de FE-analyse aan te passen.

## **23 mei 2011**

### **Agendapunt 6**

*ticagrelor (Brilique®; 1B; Chronische angina pectoris) CFH 171/4*

#### Inleiding

Het betreft de derde bespreking van ticagrelor voor preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom inclusief medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of arteriële coronaire bypasschirurgie (CABG) ondergaan. In februari zijn het CFH- en FT-rapport besproken en in maart zijn het FE-rapport en de KCR besproken. Het conceptoordeel kwam uit op therapeutische meerwaarde ten opzicht van clopidogrel. De kosteneffectiviteit was echter onvoldoende onderbouwd. De fabrikant heeft een aangepaste analyse ingediend en verzoekt de CFH te concluderen dat de doelmatigheid nu voldoende onderbouwd is.

#### Discussie

De Commissie is van mening dat de uitgebreide reactie van de fabrikant heeft aangetoond dat ticagrelor kosteneffectief is. De IKER blijkt redelijk ongevoelig voor de gedane aannames.

#### Besluit

De Commissie gaat akkoord met de aanpassingen van het FT- en FE-rapport en sluit zich aan bij de conclusie dat de doelmatigheid voldoende onderbouwd is.

De Commissie adviseert opname op bijlage 1B.