

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ticagrelor (Brilique®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anteile der Patienten auf die unterschiedlichen Therapieregime, Arztbefragung.....	20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (aortokoronare Bypassoperation)
CI	Konfidenzintervall
CPTP	Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidin
CYP	Cytochrom P
DES	Arzneimittel beschichteter Stent
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
EPAR	Öffentlicher Europäischer Beurteilungsbericht
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRACE	Global registry of acute coronary events
HR	Hazard Ratio
IA	Instabile Angina Pectoris
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Mon.	Monate
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
PCI	Percutaneous coronary intervention
PLATO-Studie	Study of PLATelet inhibition an patientrelevant Outcome
STE-AKS	Akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Claus Runge
Position:	Vice President Corporate Affairs
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3933
Fax:	04103 70 87 3933
E-Mail:	<u>Claus.Runge@astrazeneca.com</u>
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ticagrelor
Markenname:	Brilique®
ATC-Code:	B01AC24

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ticagrelor ist ein neuer Wirkstoff und der erste zugelassene Vertreter einer neuen chemischen Substanzklasse, ein oral wirksamer, reversibel bindender P2Y₁₂ Rezeptorantagonist aus der Klasse der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine (CPTP), der selektiv auf den P2Y₁₂ADP-Rezeptor wirkt und die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und –aggregation durch Unterbindung der Signaltransduktion verhindert.

Die Rezeptorinteraktion ist direkt und reversibel, im Gegensatz zu den Thienopyridinen wie Clopidogrel oder Prasugrel, bei denen es sich um irreversible Rezeptorantagonisten handelt.

Anders als Clopidogrel und Prasugrel ist Ticagrelor kein Prodrug und muss nicht metabolisch aktiviert werden damit es seine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung entfalten kann. Während der Verstoffwechslung von Ticagrelor entsteht der Metabolit AR-C124910XX, der ca. 30% der im Blut vorhandenen Konzentration der Ausgangssubstanz ausmacht. Er weist eine vergleichbare thrombozytenaggregationshemmende Aktivität auf wie die Muttersubstanz selbst.

Ticagrelor zeigt zudem eine schnellere und effektivere Thrombozytenaggregationshemmung als Clopidogrel. Durch seine reversible Bindung an den Rezeptor wird die physiologische Funktionsfähigkeit der Thrombozyten wiederhergestellt wenn Ticagrelor aus dem Körper ausgeschieden wurde.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.	03.12.2010	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	AKS gesamt	Clopidogrel in Kombination mit ASS

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Clopidogrel + ASS ist aus Unternehmenssicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ticagrelor + ASS für das Gesamtanwendungsgebiet AKS (IA/NSTEMI und STEMI): Clopidogrel ist in der Versorgungsrealität (ca.70% der Therapierten) und den gültigen Leitlinien bis zu 12 Mon. Standardtherapie für das AKS - unabhängig von der Therapieform. Neben den AKS Guidelines empfiehlt auch die nationale KHK Guideline eine duale Plättchenhemmung bei Stent Implantationen (bei DES bis zu 12 Mon.).

NSTE-AKS und STE-AKS sind klinisch trennbar, jedoch handelt es sich bei beiden um Entitäten desselben Syndroms. Patho-physiologisch besteht in dieser Patientengruppe ein deutlich erhöhtes thromboembolisches Risiko, aufgrund dessen eine duale Plättchenaggregationshemmung notwendig ist.

Ticagrelor hat auf Basis der großen Vergleichsstudie PLATO eine Zulassung für Gesamt AKS unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung und belegt in dieser Studie einen bisher nicht gezeigten Mortalitätsvorteil gegenüber Clopidogrel. Im Rahmen der Beratungen zur PLATO Zulassungsstudie wurde das Studiendesign mit Clopidogrel + ASS als zweckmäßigen Komparator für Gesamt AKS (inklusive STEMI PCI) von der EMA befürwortet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vom GBA abweichend bestimmten Vergleichstherapien für Subgruppen werden im Dossier ebenfalls diskutiert: Hier qualifiziert sich Ticagrelor + ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie auch bei jenen 37% der STEMI PCI Patienten, die von der Prasugrel-Zulassung nicht abgedeckt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich ein klarer Beleg für einen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS für AKS Gesamt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS. Dies gilt auch für IA/NSTEMI und STEMI Patienten, unabhängig vom primär geplanten Vorgehen (medikamentös, PCI oder CABG).

Der Beleg für einen Zusatznutzen wurde in einem direkten Vergleich im Rahmen einer Überlegenheitsstudie erbracht. Das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS vergrößerte sich in der PLATO-Studie über die Dauer des Studienzeitraums von 12 Monaten. Insbesondere ergibt sich der Zusatznutzen aus den Belegen und Hinweisen in folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

Vermeidung von Re-Infarkten

- **AKS Gesamt (HR 0,84; KI 0,75-0,95; p=0,0045)**
 - IA/NSTEMI (HR 0,90; KI 0,78-1,04; p= 0,1560)
 - STEMI (HR 0,74; KI 0,59-0,93; p= 0,0082)

Senkung der kardiovaskulären Mortalität

- **AKS Gesamt (HR 0,79; KI 0,69-0,91; p=0,0013)**
 - IA/NSTEMI (HR 0,76; KI 0,63-0,92; p= 0,0040)
 - STEMI (HR 0,86; KI 0,69-1,08; P=0,1989)

Senkung der Gesamtmortalität

- **AKS Gesamt (HR 0,78; KI 0,69-0,89; p=0,0003)**
 - IA/NSTEMI (HR 0,78; KI 0,66-0,93; p=0,0056)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- STEMI (HR 0,81; KI 0,65-1,00; p=0,0539)

Das Risiko für ein Auftreten schwerer Gesamtblutungen (primären Sicherheitsendpunkt) war gegenüber Clopidogrel nicht erhöht (HR 1,04; CI 0,95-1,13; p=0,4336). Nicht-Bypass assoziierte schweren Blutungen und für schwere+leichte Blutungen waren im Ticagrelorarm erhöht (HR 1,19; CI 1,02-1,38; p=0,0264) bzw. (HR 1,11; CI 1,03-1,20; p=0,0084). Patientenrelevante lebensbedrohliche/tödliche Blutungen bzw. tödliche Blutungen allein waren vergleichbar gegenüber Clopidogrel (HR 1,03; CI 0,90-1,16; p=0,6988 bzw. HR 0,87; CI 0,48-1,59; p=0,6553).

Häufiger unter Ticagrelor waren Dyspnoe (13,8% vs. 7,8%; p<0,001), ventrikuläre Pausen im 7t-24 Stunden EKG (5,8% vs. 3,6%; p=0,006), sowie leichte bis mäßige Erhöhungen von Harnstoff (p<0,001) und Kreatinin (p<0,001) im Serum. Patienten welche unter Ticagrelor eine Dyspnoe entwickelten, profitierten ebenso von dem Mortalitätsvorteil wie die Patienten ohne Dyspnoe.

Der Zusatznutzen von Ticagrelor für den Endpunkt Gesamtmortalität verstärkt sich bei Patienten mit der von der EMA empfohlene ASS-Begleitdosis von max. 150mg. (HR 0,71; KI 0,61-0,84; p<0,0001).

Der gemäß G-BA-Festlegung zu zweckmäßigen Vergleichstherapie seitens des Unternehmens durchgeführte indirekte Vergleich zu Prasugrel + ASS in der STEMI Gruppe ergab einen Anhaltspunkt zur Verbesserung CABG-assoziiertes Blutungen (HR 0,15; KI 0,03-0,67). Folgt man der G-BA-Begründung zum Heranziehen von Prasugrel als zweckmäßigen Vergleich, würde Ticagrelor in der Gruppe der >75jäh., der <60kg sowie der Patienten mit Schlaganfallhistorie (~37% der STEMI Patienten) den Status eines Solisten erlangen. Ebenso zeigte sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS in der vom G-BA vorgeschlagenen STEMI Subgruppe sowohl bei den medikamentös behandelten sowie bei den Patienten, welche eine CABG erhielten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	AKS Gesamt	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung ergibt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität) ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Ticagrelor + ASS vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS.

Dies bestätigte sich sowohl in der Gesamtauswertung über alle klinischen Formen des AKS, als auch in der ergänzenden getrennten Auswertung der Subgruppen der Patienten mit IA/NSTEMI und STEMI.

Dabei war die Behandlung mit Ticagrelor + ASS der Standardtherapie mit Clopidogrel + ASS in den meisten getesteten Wirksamkeitsendpunkten überlegen und in keinem Wirksamkeitsendpunkt unterlegen. Als therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ergab sich bei der Auswertung über alle klinischen Formen des AKS für die Myokardinfarkte eine ARR von 1,1% und für die Gesamtmortalität eine ARR von 1,4%, wobei der größte Anteil auf die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität entfiel (ARR 1,1%). Dieser Wirksamkeitsvorteil wurde erreicht ohne, dass die Gesamtrate schwerer Blutungen erhöht war und ohne ein Auftreten zusätzlicher patientenrelevanter schwerer klinischer Nebenwirkungen. Bestätigt wird dies durch die Überlegenheit in dem Endpunkt Gesamtsterblichkeit.

In der PLATO Studie starben im Behandlungsarm mit Ticagrelor + ASS auf 1000 Patienten insgesamt 14 Patienten weniger als unter der Vergleichstherapie mit Clopidogrel + ASS,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

davon 11 Patienten weniger aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Zudem werden abgeleitet aus den PLATO Ergebnissen 11 Myokardinfarkte verhindert. Werden diese Ergebnisse auf die Gruppe von insgesamt 214.050 Patienten hochgerechnet, die in Deutschland jährlich an einer der verschiedenen klinischen Formen des AKS erkranken und sich prinzipiell für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung eignen, könnten durch eine Therapie mit Ticagrelor + ASS anstelle der bislang üblichen Standardbehandlung mit Clopidogrel + ASS bis zu 2355 Myokardinfarkte jährlich verhindert werden, sowie 2997 Todesfälle, davon 2355 aus kardiovaskulären Ursachen.

In den bisher publizierten großen AKS Studien mit Thrombozytenaggregationshemmern wie CURE oder TRITON zeigten weder Clopidogrel noch Prasugrel einen signifikanten Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität: Clopidogrel hat bezogen auf die Gesamtmortalität eine ARR von 0,4%, Prasugrel eine ARR von 0,2% in den untersuchten Gesamtgruppen gezeigt (beide ARR sind lediglich ein Trend und nicht signifikant).

Ticagrelor hingegen hat im härtesten aller patientenrelevanten Endpunkte einen eindeutigen und in diesem Ausmaß noch nie von einem P2Y12 Rezeptorhemmer gezeigten Zusatznutzen belegt (ARR 1.4%). Gemäß der relativ angelegten Definition für die Klassifizierung des Zusatznutzens liegt damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber Clopidogrel vor, die zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer führte.

Krankenkassendaten zu Clopidogrel zeigen in diesem Zusammenhang, dass eine duale Therapie in den Subgruppen IA/NSTEMI *und* STEMI mit zunehmender Dauer von bis zu einem Jahr einen zunehmenden Nutzen entfaltet. Der Nutzen von Ticagrelor + ASS vergrößert sich vs. Clopidogrel + ASS über den einjährigen Beobachtungszeitraum von PLATO.

Zudem sei erwähnt, dass der Einsatz von Ticagrelor+ASS bei AKS zu Kosteneinsparungen von rund 257 Euro pro Patient pro Jahr im Vergleich zu einer Therapie von Clopidogrel+ASS führt. Dies belegen die Ressourcenverbräuche, die im Rahmen der Zulassungsstudie erfasst worden sind.

Mit Blick auf Prasugrel (lt. G-BA zweckmäßig bei STEMI PCI) sei darauf hingewiesen, dass zwar aus dem indirekten Vergleich ‚lediglich‘ ein Anhaltspunkt auf eine Verbesserung des Blutungsprofils vorliegt, aufgrund des Labels Ticagrelor jedoch – anders als Prasugrel - bei 100% der STEMI Patienten Einsatz finden darf, Prasugrel auf Grund der Einschränkung nur bei ca. 63%. Folgt man der auf dem Zulassungsstatus lt. G-BA-Sicht begründeten Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien, welche die duale Plättchenhemmung als zweckmäßig einstuft, so qualifiziert sich Ticagrelor seinerseits als einzige duale Therapieoption in den genannten Patientengruppen als zweckmäßig. Hier wird Ticagrelor zum Standard in einem - aus G-BA-Systematik heraus – ein bisher nicht für die duale Therapie erreichbares Patientengut.

Insofern stufen wir in diesem Fall den Zusatznutzen gegenüber Prasugrel als erheblich ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Blick auf die G-BA-These, dass STEMI-CABG Patienten eine klar abtrennbare Entität darstelle, die idealerweise mit ASS Monotherapie zu behandeln sei, sei darauf hingewiesen, dass Ticagrelor + ASS bei Patienten, die u.a. ein CABG erhielten, den höchsten (also erheblichen) Zusatznutzen vs. Clopidogrel + ASS erzielte. Gegenüber ASS Monotherapie liegen in der ohnehin verschwindend kleinen Gruppe von Patienten (2% des AKS-Patientenguts), welche eine CABG erhielten ohne vorher eine PCI zu haben, keine Daten vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Abkürzung AKS steht für das Akute Koronarsyndrom und ist ein Sammelbegriff für akut auftretende kardiale Ischämie, welche häufig einen dauerhaften kardialen Gewebsschaden zur Folge hat. Unter AKS werden unterschiedliche Schweregrade der Krankheit zusammengefasst: die instabile Angina Pectoris (IA) und der akute Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Streckenhebung im EKG (STEMI/NSTEMI). Instabile Angina Pectoris und NSTEMI werden wiederum unter dem Sammelbegriff NSTE-AKS zusammengefasst. Die Erkrankung ist in der Regel durch das Leitsymptom des akut auftretenden, andauernden Brustschmerzes gekennzeichnet und stellt eine unmittelbar lebensbedrohliche Situation dar.

Für die optimale Behandlung des AKS sind die Schnelligkeit in der Akuttherapie sowie eine mit den Leitlinien konforme Behandlung in der Akut-, wie auch in der Langzeittherapie erfolgsentscheidend.

Im weltweiten GRACE Register wurde dokumentiert, dass Patienten, welche das Akutereignis eines AKS überlebt haben, einem langfristig erhöhten Sterblichkeitsrisiko unterliegen. Die Krankenhaussterblichkeit während des Akutereignisses lag bei 7,5%. Nach 6 Monaten waren 12,1%, nach 1 Jahr 14,8%, nach 2 Jahren 18,7%, nach 3 Jahren 25% und nach 4 Jahren sogar 39,2% der Patienten verstorben.

Das AKS betrifft hauptsächlich ältere Patienten. Fast 40% der AKS Patienten sind mindestens 75 Jahre alt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Standardtherapie des akuten Koronarsyndroms mit oder ohne ST-Streckenhebung besteht unter anderem in einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS. Dies wird auch von allen relevanten Leitlinien empfohlen. Die vom G-BA in Auftrag gegebene Nutzenbewertung durch das IQWiG bestätigte den Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei einem Großteil der AKS Patienten.

Trotz dieser bis dato als optimal angesehenen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bleibt das Risiko für rezidivierende, atherothrombotische, kardiovaskuläre Ereignisse hoch. Der Wirksamkeitseintritt von Clopidogrel erfolgt auf Grund notwendiger Metabolisierungsschritte nur verzögert und die Wirksamkeit ist auf Grund genetischer Unterschiede sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten variabel bis ungenügend ausgeprägt, so dass bis zu 30% der Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf Clopidogrel aufweisen. Darüber hinaus binden Thienopyridine kovalent und irreversibel an den ADP Rezeptor, wodurch ein einmal besetzter Rezeptor für seine gesamte Lebensdauer bzw. die Lebensdauer des Blutplättchens funktionsuntüchtig bleibt. Im Falle eines notwendigen operativen Eingriffs kann sich daraus ein erhöhtes Blutungsrisiko ergeben. Vermutlich bedingt durch die geschilderten Probleme ist die kardiovaskuläre Mortalität unter der üblichen Standardtherapie noch recht hoch und kann durch die alternative Behandlung mit Ticagrelor + ASS deutlich gesenkt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	AKS gesamt	214.050

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Für Ticagrelor in Kombination mit ASS wurde in der PLATO Studie ein klinischer Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie Clopidogrel in Kombination mit ASS bewiesen. Dabei war die Behandlung mit Ticagrelor + ASS der Standardtherapie Clopidogrel + ASS in den meisten getesteten Endpunkten überlegen und in keinem Wirksamkeitsendpunkt unterlegen. Es ergab sich für die gesamte Kohorte der AKS Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen einer ARR für die Gesamtmortalität von 1,4%.

Folgt man der Subgruppenauswertung, die der G-BA im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehen hat, so ergibt sich sowohl für die Patienten mit IA/NSTEMI als auch für die STEMI Patienten ein erheblicher Zusatznutzen. Ticagrelor in Kombination mit ASS bewirkte bei Patienten mit STEMI eine ARR für die Gesamtmortalität von 1,1% sowie eine ARR für die kardiovaskuläre Mortalität von 0,7% ARR. In der Gruppe der IA/NSTEMI Patienten betrug die ARR für die Gesamtmortalität 1,4% und 1,3% für die kardiovaskuläre Mortalität.

I PLATO starben im Behandlungsarm mit Ticagrelor + ASS auf 1000 Patienten insgesamt 14 Patienten weniger als unter der Vergleichstherapie mit Clopidogrel + ASS, davon 11 Patienten weniger aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Zudem werden abgeleitet aus den PLATO Ergebnissen 11 Myokardinfarkte verhindert. Werden diese Ergebnisse auf die Gruppe von insgesamt 214.050 Patienten hochgerechnet, die in Deutschland jährlich an einer der verschiedenen klinischen Formen des AKS erkranken, könnten durch eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS anstelle der bislang üblichen Standardbehandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS bis zu 2355 Myokardinfarkte jährlich verhindert werden, sowie 2997 Todesfälle, davon 2355 aus kardivaskulären Ursachen.

Bei Betrachtung der für die GKV relevanten Patientengruppe führte eine Hochrechnung von Krankenkassendaten unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Sicherheitsmaßnahmen zu einer geschätzten Zahl von rund 214.050 Patienten.

Im Ergebnis könnten schätzungsweise maximal rund 214.050 AKS GKV Patienten von einer Therapie mit Ticagrelor profitieren (Verhältnis IA/NSTEMI zu STEMI ~ 2/1), was zu geschätzten Kosteneinsparungen von ca. 55 Mio. Euro führen könnte. Näheres findet sich hierzu im Abschnitt 3.3.6.

% ACS Patienten in unterschiedlichen Therapieregimen	STEMI	IA/NSTEMI	ACS gesamt
PCI	31%	47%	78%
CABG	2%	4%	6%
Med. managed	3%	12%	15%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildung 1: Anteile der Patienten auf die unterschiedlichen Therapieregime, Arztbefragung

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Gesamtpopulation				
A	AKS	Erwachsene Patienten zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS - instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]) , und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.	erheblich	214.050
Subgruppen				
A		IA/NSTEMI einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsstrategien	erheblich	154.373
A		STEMI einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsstrategien gemäß von AZ definierter Vergleichstherapie Clopidogrel+ASS	erheblich	59.677
A		STEMI Patientengruppen nach Behandlungsstrategie gemäß G-BA Beratung <ul style="list-style-type: none"> • PCI (vs. Prasugrel+ASS)* • medikamentös behandelt (vs. Clopidogrel+ASS)** • CABG ohne PCI (vs. ASS mono)*** 	erheblich erheblich nicht bewertet	59.677 51.322 4.774 3.580
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*Auf Grundlage des indirekten Vergleiches von Ticagrelor+ASS vs. Prasugrel+ASS</p> <p>** Auf Grundlage der Interaktionstestung</p> <p>*** Ein indirekter Vergleich auf Grund der vorliegenden Datenlage nicht möglich, die Therapieleitlinien empfehlen Beibehaltung der dualen Plättchenhemmung nach CABG bei AKS Patienten über eine Dauer von bis zu 12 Monaten.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	AKS gesamt	1092,23	max. 233,79* Mio.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 * ohne Berücksichtigung der Einsparungen von ca. 55 Mio. Euro wie 3.3.4 zu entnehmen ist, auch die Vorteile der Mortalitätsenkung, wie im PLATO gezeigt sind in diesen Kosten nicht berücksichtigt

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
max. 233,79Mio.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	AKS Gesamt	Erwachsene Patienten zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS - instabile Angina pectoris , Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.	1092,23	max. 233,79* Mio.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* ohne Berücksichtigung der Einsparungen von ca. 55 Mio. Euro wie 3.3.4 zu entnehmen ist, auch die Vorteile der Mortalitätssenkung, wie im PLATO gezeigt sind in diesen Kosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
max. 233,79 Mio.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	AKS Gesamt	Clopidogrel (PLAVIX)	Erwachsene Patienten zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom	891,77	190,88 Mio.
	AKS Gesamt	Clopidogrel (Durchschnitt Generika-Preis)	Erwachsene Patienten zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom	260,14	55,68 Mio.
	(AKS STEMI PCI)	(Prasugrel)	(Erwachsene Patienten zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem ST-Streckenhebungsinfarkt und einer PCI)	(919,47)	(nur STEMI Patienten 45,87 Mio.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Eine generelle Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln ist grundsätzlich die korrekte Behandlung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, d.h. im zugelassenen Indikationsgebiet, mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Ticagrelor für dieses Arzneimittel dargestellt sind.

Gegenanzeigen für die Anwendung von Ticagrelor sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation wie folgt beschrieben:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Aktive pathologische Blutung
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)
- Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation)
- Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation)

Hinsichtlich der erforderlichen Diagnostik, der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, der Infrastruktur und der Berücksichtigung von Interaktionen mit Lebensmitteln sowie erforderlicher Notfallmaßnahmen gibt es für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ticagrelor keine spezifischen Vorgaben. Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Im European Public Assessment Report für Brilique gibt es keinen Anhang IV, da es für Ticagrelor keine Anforderungen oder Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren Einsatz gibt, die im Anhang IV abzubilden wären.

AstraZeneca gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Maßnahmen, welche für Brilique im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.