

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

Ticagrelor (Brilique®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 Kodierung A

Akutes Koronarsyndrom

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.06.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	64
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	68
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	54
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Das Spektrum des AKS.....	20
Abbildung 2: Anzahl der Versicherten mit und ohne Re-Ereignis ein Jahr nach Absetzen der dualen TAH-Therapie (ASS und Clopidogrel); dargestellt nach Dauer (Persistenz; 3, 6, 9 und 12 Monate) der dualen TAH-Therapie (Clopidogrel in Kombination mit ASS) (22)	24
Abbildung 3: Anzahl der AKS-Fälle/Patienten pro Jahr.....	27
Abbildung 4: Anteil an Patienten mit Diagnose STEMI, NSTEMI, instabiler Angina und Verdacht auf AKS in Deutschland	29
Abbildung 5: Anzahl der AKS-Sterbefälle pro Jahr	30
Abbildung 6: Entwicklung der Inzidenz von instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt.....	31
Abbildung 7: Aufteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Therapieregime.....	36
Abbildung 8: Kosten pro gewonnenes Lebensjahr anhand beispielhafter Maßnahmen aus dem Erstattungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen	51
Abbildung 9: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	57
Abbildung 10: Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-Risk-Management-Plan.....	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ACOS	Akutes Coronares Syndrom Register
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ALKK	Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Bundessozialgericht
CABG	Aortokoronare Bypass-Operation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall
CPTP	Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DES	Arzneimittel beschichteter Stent
DKG	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAPI	Hausärzte, Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten
HR	Hazard Ratio
IA	Instabile Angina Pectoris
ICD	International Classification of Diseases

IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcome study
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	Quality adjusted life year
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STE-AKS	Akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung
TAH	Thrombozytenaggregations-Hemmung
VdEK	Verband der Ersatzkassen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WIDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Clopidogrel + ASS ist aus Unternehmenssicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ticagrelor + ASS für das Gesamtanwendungsgebiet AKS (IA/NSTEMI und STEMI).

Mit einem Anteil von ca. 70 % der Therapierten ist Clopidogrel im Versorgungsalltag ebenso als die Standardtherapie des AKS für bis zu 12 Monate anzusehen wie unter Zuhilfenahme der gültigen medizinischen Leitlinien - unabhängig von der jeweiligen Therapieform (PCI, Bypass oder medikamentös behandelt). (1,2)

Neben den AKS-Guidelines empfiehlt auch die nationale KHK-Guideline (3) eine duale Plättchenhemmung bei Stent-Implantationen (bei DES bis zu 12 Monate). Sie entspricht damit dem Konsens in den wissenschaftlichen Fachgesellschaften (vgl. BSG v. 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R „Sandoglobulin“). (4)

NSTE-AKS und STE-AKS sind klinisch trennbar, jedoch handelt es sich bei beiden um Entitäten desselben Syndroms. Pathophysiologisch besteht in dieser Patientengruppe ein

deutlich erhöhtes thromboembolisches Risiko, aufgrund dessen eine duale Plättchenaggregationshemmung notwendig ist.

Ticagrelor besitzt auf Basis der Head-to-Head-Studie 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. (5) Die Bindungswirkung der Zulassung gem. § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V umfasst mittelbar diese Grundlage.

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

Aus den oben dargelegten Gründen leitet sich folgende Struktur für das vorliegende Nutzen-Dossier ab:

- Grundsätzlich ist aus Unternehmenssicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor die gesamte AKS-Population im Vergleich zu Clopidogrel heranzuziehen (Kodierung A).
- AstraZeneca hat die zwei nicht konfirmatorisch getesteten Subgruppen aus PLATO extrahiert und die Daten transparent gemacht, welche der G-BA in Übereinstimmung mit den Leitlinien vorsieht: STEMI und IA/NSTEMI. Für beide erachten wir Clopidogrel als zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen, zeigen wir in Ergänzung zum Vergleich zu Clopidogrel für die Gruppe der STEMI-Patienten einen indirekten Vergleich zu Prasugrel.
- Die aus G-BA-Sicht trennscharf darstellbaren sehr kleinen Entitäten STEMI CABG und STEMI Medically Managed stellen im klinischen Alltag Mischbilder dar, welche aus Sicht von AstraZeneca nicht klar voneinander abzugrenzen sind.

Zudem zeigen wir im Rahmen von Sensitivitätsanalysen, welchen Einfluss die Höhe der in Deutschland in Kombination mit Ticagrelor empfohlenen ASS-Dosis auf die relevanten Endpunkte hat.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte

Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Clopidogrel + ASS ist aus Unternehmenssicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ticagrelor + ASS für das Gesamtanwendungsgebiet AKS (IA/NSTEMI und STEMI).

Die Verlaufsformen NSTEMI-AKS und STEMI-AKS sind klinisch zwar trennbar, jedoch handelt es sich bei beiden um unterschiedliche Ausprägungen desselben Syndroms. Pathophysiologisch besteht in dieser Patientengruppe ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen, weshalb eine duale Plättchenaggregationshemmung notwendig ist.

Eine zusätzliche Unterteilung dieser Subgruppen nach Therapieform (PCI, medikamentös behandelt oder CAGB) entspricht nicht der klinischen Realität einer breiten AKS-Population. Bedingt durch die klinische Notwendigkeit erhalten Patienten regelhaft mehrere Therapien nacheinander, so dass die Überschneidung der Gruppen eine Trennung nicht so eindeutig zulässt, wie die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien seitens des G-BA dies suggeriert.

Dieses Vorgehen steht im Einklang mit den für Deutschland relevanten Therapieleitlinien. (1,2) Neben den AKS-Guidelines empfiehlt die nationale KHK-Guideline eine duale Plättchenhemmung bei Stent Implantationen (bei DES bis zu 12 Monate). (3)

Im Rahmen der Beratung des CHMP zum Studiendesign der PLATO Studie wurde dem finalen Studiendesign zugestimmt, welches Clopidogrel als Vergleichstherapie für alle AKS-Patienten inklusive STEMI/PCI vorsieht. (5)

Die vom G-BA abweichend bestimmten Vergleichstherapien für Subgruppen werden im Dossier ebenfalls diskutiert: Hier qualifiziert sich Ticagrelor + ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie bei jenen 37 % der STEMI-PCI-Patienten, die von der Prasugrel-Zulassung nicht abgedeckt werden. (6,7)

Bei Zugrundelegung der vom G-BA in § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 bis 5 5. Kap. VerfO G-BA (8) vorgegebenen Kriterien qualifiziert sich Clopidogrel + ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ticagrelor + ASS.

Zulassungsstatus Clopidogrel

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben (§ 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 5. Kap. VerfO G-BA). (8) Clopidogrel + ASS ist sowohl für IA/NSTEMI- als auch für STEMI- („Herzinfarkt“) Patienten zugelassen. Wir hatten bereits anlässlich des

Beratungsgesprächs in der Geschäftsstelle des G-BA am 18. März 2011 dargelegt, dass wir die Auffassung des G-BA zum Umfang der Zulassung von Clopidogrel nicht teilen. (9-11)

Der G-BA bezieht sich bei der Definition des Labels von Clopidogrel auf ein Schreiben der EMA, welches den Gebrauch von Clopidogrel bei STEMI-PCI-Patienten als off-label Therapie darstelle. (9-11)

Der CHMP Advice, den die EMA an AstraZeneca im Rahmen der Beratung zum Studiendesign der PLATO-Zulassungsstudie gegeben hat, befürwortet hingegen das Studiendesign, Ticagrelor + ASS in allen Schweregraden des AKS gesamt (inklusive STEMI PCI) gegen Clopidogrel + ASS zu vergleichen. (5)

Folgt man zudem den vorliegenden Fachinformationen, so gilt bei dem Großteil der im Markt befindlichen Clopidogrel Präparate (8 von 12 Fachinformationen für Clopidogrel 75 mg) folgender Zulassungstext:

„Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten: mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.“ (12-19)

Dies schließt grundsätzlich alle Arten eines Myokardinfarktes ein. Eine Einschränkung oder Differenzierung auf Grund von Basistherapieansätzen, wie z.B. medikamentös oder invasiv (PCI oder CABG) behandelt, ist den Fachinformationen nicht zu entnehmen. Damit verfügt Clopidogrel offenbar über eine Zulassung für das Anwendungsgebiet im Sinne des § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 5. Kap. VerfO G-BA. (8)

Seit September 2009 ist mit Prasugrel ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer im Markt. Efient[®] (Wirkstoff Prasugrel) ist in Kombination mit ASS zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [IA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). (7) Die Anwendung von Efient[®] bei Patienten ≥ 75 Jahre wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Zudem sollen Patienten < 60 kg sowie Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte nicht mit Prasugrel behandelt werden. Die Auswertung von Krankenkassendaten zeigt, dass rund 40 % aller AKS-Patienten und 37 % aller STEMI-Patienten älter als 75 Jahre sind. (6) In PLATO waren zudem rund 7 % der Patienten leichter als 60 kg. Prasugrel ist demnach für große Patientengruppen mit AKS nicht zugelassen.

Folgt man der G-BA-Definition der Vergleichstherapie, ließe sich damit schlussfolgern, dass Ticagrelor für Patienten mit den in der Fachinformation von Prasugrel definierten Ausschlusskriterien mit einem STEMI-AKS und einer PCI als alleinig mögliche Therapie in der dualen Plättchenhemmung verfügbar ist. Basierend auf dem G-BA-Vorgehen zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei dem Prasugrel basierend auf einer direkten Vergleichsstudie gegen Clopidogrel als Vergleichstherapie für die STEMI PCI

Patienten herangezogen wurde, ließe sich für die nicht vom Prasugrel Label gedeckten STEMI PCI Patienten schlussfolgern, dass hier Ticagrelor (ebenfalls basierend auf einer direkten Vergleichsstudie gegen Clopidogrel) als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Solistenstatus erhalte.

Medizinischer Zusatznutzen

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist (§ 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 3 5. Kap. VerFO G-BA). (8) Der patientenrelevante Zusatznutzen von Clopidogrel + ASS wurde im Abschlussbericht „Clopidogrel + Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“, Auftrag A04-01B, Version 1.0, datiert 28.01.2009 vom IQWiG festgestellt, (20) so dass Clopidogrel als therapeutische Verbesserung gegenüber einer ASS Monotherapie angesehen werden kann und als zweckmäßige Vergleichstherapie § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 3. 5. Kap. VerFO G-BA gilt. (8)

Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören (§ 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 4 5. Kap. VerFO-GBA). (8)

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) bezieht sich auf die ESC AKS Leitlinien wie auch rund 96 % der Staaten in der EU (dies repräsentiert ca. 99% der europäischen Bevölkerung). (21) Die durch die ESC-Leitlinien vorgegebene Therapieempfehlung kann für Deutschland als Standardtherapie angenommen werden. (1) In Europa gibt es neun relevante Leitlinien. Ca. 96% aller europäischen Staaten (diese repräsentieren 99% der europäischen Bevölkerung) beziehen sich auf die Leitlinien, die die European Society of Cardiology (ESC) jährlich überarbeitet und herausgibt. Im Hinblick auf diese herausragende Dominanz sind andere Leitlinien in dieser Betrachtung eher zu vernachlässigen.

Die DGK-Leitlinien (wie auch alle anderen nationalen europäischen Leitlinien mit der einzigen Ausnahme der schottischen) sehen sowohl für die Therapie des STEMI als auch NSTEMI und IA AKS eine 12-monatige Therapie mit der dualen Plättchenhemmung vor. (2,22-27) Eine Unterscheidung nach Risikoprofilen bzgl. der Therapiedauer der dualen Plättchenhemmung nehmen die Guidelines nicht vor. Als Standardtherapie für AKS wird die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel + ASS für alle Patienten ohne Kontraindikationen definiert. (2,22,23,27-29)

Zwar nehmen die Leitlinien eine Unterscheidung bei der Therapie des STEMI sowie des IA/NSTEMI in bestimmten Therapiebereichen vor,¹ jedoch sehen sie sowohl bei STEMI (28) als auch bei NSTEMI (29) AKS Patienten eine duale orale Thrombozytenaggregations-

¹ Diese Auffassung vertritt auch der G-BA in seiner zusammenfassenden Dokumentation über die Änderung der AM-RL Anlage III vom 16.12.2010, Stand 5.2.2011 (33)

hemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel vor, sofern kein sehr hohes Blutungsrisiko vorliegt. Diese Therapie ist, nach ESC, für die Dauer von 12 Monaten fortzuführen. Zusätzlich kommen bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko sogenannte Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Inhibitoren zum Einsatz.

Ticagrelor wurde bereits zum jetzigen Zeitpunkt von der europäischen kardiologischen Gesellschaft in die Leitlinien mit Evidenzgrad IB aufgenommen und für alle invasiv behandelte AKS Patienten unabhängig von der Ausprägung (STEMI und IA/NSTEMI) empfohlen. (1) Prasugrel wurde in diesen Leitlinien ebenfalls empfohlen, jedoch mit dem Evidenzgrad IB für STEMI und IIa/B für IA/NSTEMI. Der Evidenzgrad, welcher in den Guidelines für Clopidogrel gilt, wurde mit IC (inkl. 600 mg Aufsättigungsdosis) sowohl für STEMI wie auch für IA/NSTEMI festgelegt.

Damit ist der Einsatz von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei AKS STEMI/IA/NSTEMI über den Zeitraum von 12 Monaten auch in Deutschland als Therapiestandard definiert. Clopidogrel hat sich bisher nicht nur in der praktischen Anwendung bewährt, sondern ist auch nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse insgesamt als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit AKS gleich welchen Schweregrades anerkannt.

Entsprechend der Guidelines, der Fachinformation und basierend auf der PLATO Studie ist eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) für eine 12-monatige Therapie indiziert 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. (1,30) Dies umfasst alle Ausprägungen des akuten Koronarsyndroms. Die NSTEMI-AKS und STEMI-AKS sind klinisch zwar trennbar, jedoch handelt es sich bei beiden um Entitäten desselben Syndroms. Pathophysiologisch besteht in dieser Patientengruppe ein deutlich erhöhtes thromboembolisches Risiko, aufgrund dessen eine duale Plättchenaggregationshemmung notwendig ist. Eine zusätzliche Unterteilung dieser Subgruppen nach Therapieform (PCI, medikamentös behandelt oder CABG) entspricht nicht der klinischen Realität einer breiten AKS-Population. Bedingt durch die klinische Notwendigkeit erhalten Patienten regelhaft mehrere Therapien nacheinander, so dass die Überschneidung der Gruppen eine Trennung i.d.R. nicht trennscharf zulässt.

Wirtschaftlichkeit gegenüber anderen Alternativen

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen (§ 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 5 5. Kap. VerfO G-BA).

Die Jahrestherapiekosten von Prasugrel in Kombination mit ASS übersteigen die der Therapie mit Clopidogrel in Kombination mit ASS. Clopidogrel in Kombination mit ASS ist somit

auch die wirtschaftlichere Therapie gegenüber Prasugrel im Sinne des § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 5 5. Kap. VerfO G-BA.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich im Ergebnis ableiten, dass Clopidogrel auch gemäß den Vorgaben des G-BA als Vergleichstherapie für die gesamte AKS Population hätte bestimmt werden können.

Basierend darauf strukturiert AstraZeneca das Nutzen-Dossier wie oben bereits dargestellt:

- Grundsätzlich ist aus Unternehmenssicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor die gesamte AKS Population im Vergleich zu Clopidogrel heranzuziehen (Anwendungsgebiet A).
- AstraZeneca hat die zwei nicht konfirmatorisch getesteten Subgruppen aus PLATO extrahiert und die Daten transparent gemacht, welche der G-BA in Übereinstimmung mit den Leitlinien vorsieht: STEMI und IA/NSTEMI. Für beide erachten wir Clopidogrel als zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen, zeigen wir in Ergänzung zum Vergleich zu Clopidogrel für die Gruppe der STEMI Patienten einen indirekten Vergleich zu Prasugrel.
- Die aus G-BA-Sicht trennscharf darstellbaren sehr kleinen Entitäten STEMI CABG und STEMI, Medically Managed stellen im klinischen Alltag Mischbilder dar.

Zudem zeigen wir im Rahmen von Sensitivitätsanalysen, welchen Einfluss die Höhe der in Deutschland in der Kombination mit Ticagrelor empfohlenen ASS-Dosis auf die relevanten Endpunkte hat.

Dieses Vorgehen entspricht im Übrigen auch der Auffassung des Scottish Medicines Consortiums, welches in seiner Bewertung von Ticagrelor vermerkt hat: „The key comparator is Clopidogrel but Prasugrel may also be considered a comparator in the subgroup of patients undergoing primary or delayed PCI who are eligible to receive the 10 mg dose of prasugrel“ Basierend auf den Daten der PLATO Studie hat das Scottish Medicines Consortium (SMC) Anfang Mai 2011 die volle Erstattung der Kosten für die Ticagrelor-Behandlung für AKS Patienten ohne Einschränkung gemäß EMA Zulassung in Schottland beschlossen. (31)

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Am 18. März 2011 fand ein Beratungsgespräch zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss und AstraZeneca gemäß §8 AM-NutzenV Dossier-Nr. 2011-01-01-D-001 Ticagrelor statt. Bei diesem Gespräch wurde AstraZeneca über die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA informiert. Die Niederschrift zum Beratungsgespräch für das Dossier-Nr. 2011-01-01-D-001 liegt dem Dossier bei. (9-11)

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die unterschiedlichen Therapieregime der Indikation des akuten Koronarsyndroms verschiedene zweckmäßige Therapien definiert. Der G-BA stützt sich hierbei nach eigener Aussage auf die jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete der Vergleichstherapien, da nach G-BA Auffassung „die arzneirechtliche Zulassung...ein grundsätzlich erforderliches Kriterium für die zweckmäßige Vergleichstherapie“ sei.

Der G-BA vertritt die Auffassung, dass folgende Vergleichstherapien für die jeweiligen Anwendungsgebiete/Patientengruppen zweckmäßig sind: (9-11)

- a) Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) und
Clopidogrel in Kombination mit ASS
- b) Instabile Angina Pectoris
Clopidogrel in Kombination mit ASS
- c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei medikamentös behandelten Patienten
Clopidogrel in Kombination mit ASS
- d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde
Prasugrel in Kombination mit ASS
- e) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde
ASS-Monotherapie.

Wie oben bereits dargelegt, stimmen wir zwar in weiten Teilen mit der Auffassung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie überein. Im Hinblick auf die Patientengruppe der AKS Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt erachten wir jedoch aus den in Abschnitt 3.1.2 genannten Gründen Clopidogrel in Kombination mit ASS als zweckmäßige

Vergleichstherapie. Um der Empfehlung des G-BA im Hinblick auf die STEMI-Patienten dennoch Rechnung zu tragen, werden wir einen indirekten Vergleich zwischen Ticagrelor in Kombination mit ASS zu Prasugrel in Kombination mit ASS für die Gruppe der STEMI Patienten durchführen. Zudem werden die Subgruppenauswertungen der IA/NSTEMI sowie STEMI Patienten ergänzend zu der Nutzenbewertung für die gesamte AKS Population im Dossier aufgeführt.

Da wir der Auffassung sind, dass aus oben genannten Gründen eine Aufgliederung der Patienten nach Therapieform (PCI, medikamentös behandelt oder CABG) nicht sinnvoll möglich ist, werden keine gesonderten Auswertungen für die STEMI CABG (ca. 2 % aller AKS Patienten) oder medikamentös behandelten STEMI Patienten (ca. 3 % aller AKS Patienten) in diesem Dossier vorgelegt. (32)

Prasugrel als weiterer Thrombozytenaggregationshemmer hat eine sehr eingeschränkte Zulassung, welche Patienten ≥ 75 Jahre oder < 60 kg oder mit einem Schlaganfall in der Krankheitsgeschichte von der Therapie ausnimmt. (7) Dies ist insbesondere deshalb kritisch, da rund 40% aller Patienten in AKS mindestens 75 Jahre alt sind und rund 7% leichter als 60 kg. Im Ergebnis ist Prasugrel nur für 60 % der STEMI-Patienten zugelassen. (6) Für die restlichen rund 40 % qualifiziert Ticagrelor sich, folgt man der Auffassung des G-BA, damit seinerseits als Solist. Zudem liegen die Jahrestherapiekosten von Prasugrel über denen von Clopidogrel, weshalb Clopidogrel in Kombination mit ASS auch die wirtschaftlichere Therapie ist.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre beschränkt. Weiterhin offene Punkte konnten durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt werden. Die Auswahl erfolgte nach best-verfügbarer Evidenz und Sicherheit der Aussage für diesen Abschnitt (Validität und Reliabilität). Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

3.1.1

Um einen aktuellen und umfassenden Überblick zu den existierenden Leitlinien und den darin enthaltenen Bestimmungen zur Therapie des AKS und damit auch des zu verwendenden Goldstandards zu erhalten, wurde eine systematische Leitlinienrecherche und -bewertung

beim Auftragsinstitut IMS durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche und Bewertung sind nicht veröffentlicht und entstammen internen Quellen. (21)

3.1.2

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde einerseits durch die unveröffentlichte Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA gem. § 8 Abs. 1 AMNutzenV andererseits durch öffentlich zugängliche Informationen der Fachgesellschaften und des G-BA begründet. (33) Die existierenden Leitlinien enthalten Bestimmungen zur Therapie des AKS und damit auch zum zu verwendenden Goldstandard. (1,2,22,23)

Die aktuell gültigen Leitlinien für Deutschland und Europa wurden den Homepages der Fachgesellschaften und Pubmed entnommen:

Details Pubmed Suche: Search acute coronary syndrome germany Limits: Humans, Practice Guideline, Review, Guideline, Journal Article, English, German, published in the last 10 years

Unterstützend für die Begründung zur Auswahl der Vergleichstherapie wurde die öffentlich zugängliche Empfehlung des Scottish Medicines Consortium zu Ticagrelor herangezogen. (31)

Zur Empfehlung von Ticagrelor als Therapie der Wahl wurde die aktuellste Leitlinien für invasiv behandelte AKS-Patienten direkt der Homepage des ESC entnommen www.escardio.org/guidelines.

Weitere Angaben wurden den Fachinformationen und dem CHMP entnommen. Diese Quellen sind öffentlich zugänglich und enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

(1) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2010 August 29.

(2) Silber S, Borggrefe M, Hasenfuss G, Falk V, Kastrati A, Weis M, et al. Commentary on the guidelines of the European society of cardiology (ESC) regarding the diagnosis and treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Kardiologie* 2010;4(2):84-92.

- (3) Bundesärztekammer. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, Version 1.9. 2010; Available at: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>. Accessed 01.06., 2011.
- (4) Bundessozialgericht 1S. Sandoglobulin, Off-Label Gebrauch und Erstattung durch die GKV. 2002 19.03.2002; Aktenzeichen: B 1 KR 37/00 R.
- (5) Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP advice on PLATO study design. 2005:4-5.
- (6) Höer A, Berendt S. Versorgung und Kosten von Versicherten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in Deutschland (IGES). 2011 24.05.2011:1-27.
- (7) Elli Lilly/Daiichi Sankyo. Fachinformation Efiert. 2011; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (8) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einfügung eines Kapitels zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2011(20. Januar 2011).
- (9) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 10 AM-NutzenV
Dossier-Nr. 2011-01-01-D-001 Ticagrelor. 2011 03/31:1-6.
- (10) Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zum Wirkstoff Ticagrelor gemäß § 35a Absatz 1 SGB V vom 22.12.2010
Dossier-Nr. 2011-01-01-D-001. 2011 03/31:1-37.
- (11) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV
Beratungsanforderung zu Dossier-Nr.: 2011-01-01-D-001. 2011 03/31:1-6.
- (12) Henning Arzneimittel GmbH. Clopidogrel Henning 75 mg Filmtabletten. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (13) Heumann Pharma. Clopidogrel Heumann 75 mg Filmtabletten. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (14) Hormosan Pharma GmbH. Clopidogrel Hormosan 75 mg Filmtabletten. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (15) mibe GmbH. Clopidolot 75 mg Filmtabletten. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (16) Mylan dura. Clopidogrel dura. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.

- (17) Wörwag Pharma. Clopigamma 75 mg Filmtabletten. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (18) Teva. Clopidogrel HCS 75 mg Filmtabletten. 2009; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (19) Stadapharm GmbH. Clopidogrel STADA 75 mg Filmtabletten. 2010; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (20) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom. 2009; Available at: https://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf. Accessed 06/01, 2011.
- (21) IMS Health. Leitlinienrecherche und Leitlinienbewertung für das akute Koronarsyndrom (ACS). 2010 03.12.2010:1-54.
- (22) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. editor. ESC Pocket Guidelines Akutes Koronarsyndrom mit persistierender ST-Steckenhebung (STEMI). : Deutsche Gesellschaft für Kaardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.; 2010.
- (23) Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung e.V. editor. Pocket-Leitlinien Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). : Deutsche Gesellaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung e.V.; 2009.
- (24) Strasser RH, Andresen D, Ertl G, De Haan F, Hamm CW, Mudra H, et al. Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). Z Kardiol 2004 /;93(1):72-90.
- (25) Mollmann H, Elsasser A, Nef HM, Weber M, Hamm CW. Acute coronary syndrome with and without ST elevation. Herz 2006 /;31(9):820-826.
- (26) Hamm CW. Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). Z Kardiol 2004 /;93(4):324-341.
- (27) Mollmann H, Nef H, Hamm CW. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. Herz 2009 /;34(1):30-38.
- (28) Van De Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008 /;29(23):2909-2945.
- (29) Bassand J-, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007 /;28(13):1598-1660.

(30) AstraZeneca. Fachinformation Brilique. 2011; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.

(31) Scottish Medicines Consortium. ticagrelor 90mg film-coated tablets (Brilique). 2011; Available at:

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ticagrelor_Brilique_FINAL_APRIL_2011_amended_030511_for_website.pdf. Accessed 06/01, 2011.

(32) Anonym. Patient Flow ACS Presentation. 2010 22.02.2010:1-7.

(33) Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom. 2010; Available at:

http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1490/2010-12-16_AM-RL-3_Clopidogrel-ASS_ZD.pdf. Accessed 06/01, 2011.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 NSTEMI-AKS zusammengefasst. Die Erkrankung ist in der Regel durch das Leitsymptom des akut auftretenden, andauernden Brustschmerzes gekennzeichnet und stellt eine unmittelbar lebensbedrohliche Situation dar.

Auf Grundlage des Elektrokardiogramms (EKG) werden AKS Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: (1,2)

- Patienten mit typischen akuten Brustschmerzen und anhaltender (>20 min) ST-Streckenhebung. Dies wird als AKS mit ST-Streckenhebung bezeichnet und bedeutet im Allgemeinen einen akuten Koronarverschluss. Bei den meisten dieser Patienten kommt es schließlich zu einem ST-Streckenhebungs-Infarkt (STEMI). Das

therapeutische Ziel in der Akuttherapie besteht darin, durch eine schnelle invasive oder konservative Therapie eine schnelle und nachhaltige Durchblutung zu erreichen und so die Mortalität in der Akutphase sowie im weiteren Verlauf zu senken.

- Patienten mit akuten Brustschmerzen ohne eine anhaltende ST- Streckenhebung. Sie zeigen häufig im EKG eine anhaltende oder vorübergehende ST-Streckensenkung, T-Wellen-Auffälligkeiten, unauffällige bzw. unspezifische EKG-Befunde oder auch gar keine EKG-Veränderungen. Dies wird als Nicht-ST-Streckenhebungs-AKS bezeichnet (NSTEMI-AKS). Durch eine Troponinbestimmung werden diese Patienten in NSTEMI (Troponin positiv) oder instabile Angina (Troponin negativ, koronare Herzerkrankung) eingeteilt. Das therapeutische Ziel in der Akuttherapie ist hier die Verringerung der Ischämie und die Verhinderung einer Progression zum STEMI bzw. zum kardialen Tod.

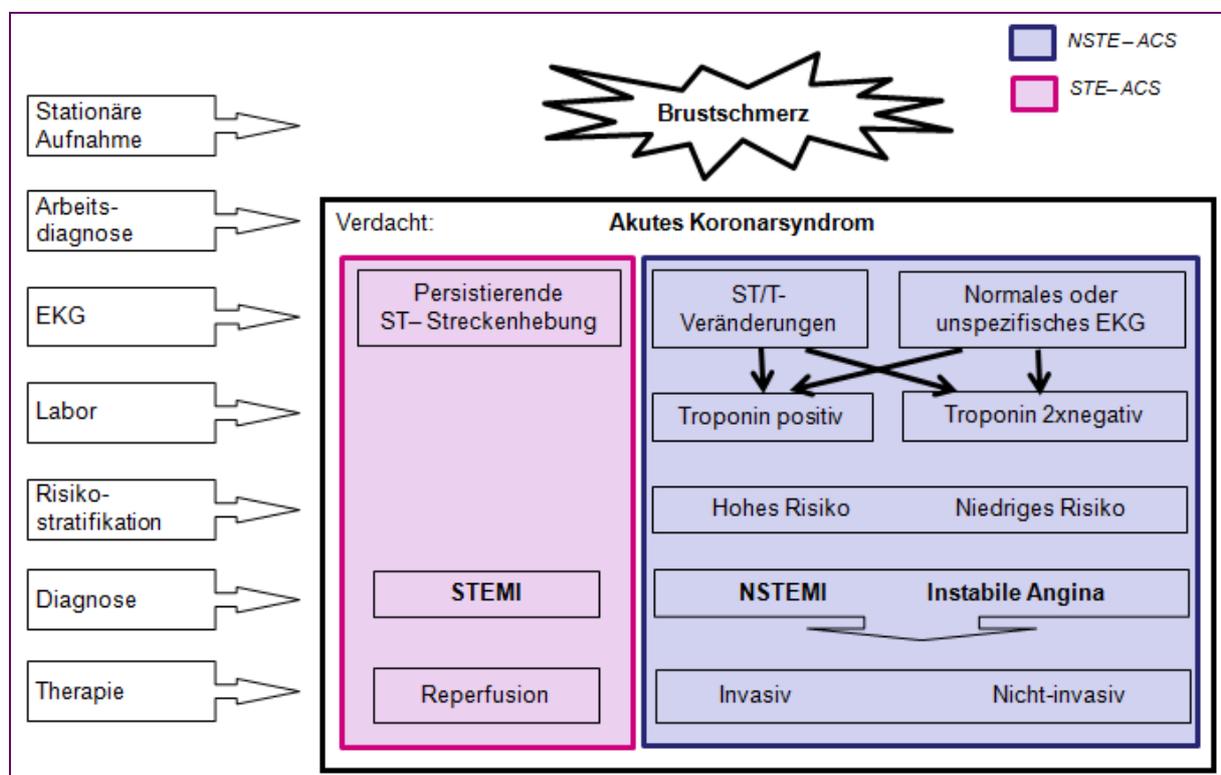


Abbildung 1: Das Spektrum des AKS

Quelle: (1)

Bei einem Teil der Patienten, welche auf Grund akuter Brustschmerzen zunächst als AKS Patienten geführt werden, ist der Brustschmerz jedoch nicht auf eine koronare Ursache zurückzuführen.

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 (3) 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.

Offensichtlich sind von der ischämischen Herzkrankheit eher ältere Patienten betroffen. Ebenso betrifft AKS hauptsächlich ältere Patienten. Fast 40 % der AKS Patienten sind mindestens 75 Jahre alt.

Gemäß der absoluten Fallzahlen für die ICD10: I21 Akuten Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI) betrug 2009 laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes der Anteil der Männer am akuten Myokardinfarkt 64 %. (4) Rund 68 % der Patienten waren dabei 65 Jahre und älter.

Der Herzbericht bestätigt diesen Trend für die ischämische Herzkrankheit, zu der auch AKS zählt (I20-I25). So waren in 2008 über die Hälfte aller Patienten, die auf Grund einer ischämischen Herzkrankheit stationär aufgenommen wurden über 75 Jahre alt, rund 34 % waren zwischen 65 und 75 Jahren und lediglich 14 % waren 65 Jahre alt oder jünger. Zudem waren auch hier fast 50 % mehr Männer als Frauen betroffen. (5)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nach heute gültigen Leitlinienempfehlungen relevanter Fachgesellschaften sollten Patienten mit einem AKS zur Verhinderung atherothrombotischer, kardiovaskulärer Folgeereignisse unter anderem eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie, bestehend aus Acetylsalicylsäure und einem ADP- Rezeptor- Antagonisten, erhalten. (1,2,6) Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht A04-01B vom 28.01.2009 den Nutzen einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel + ASS bei akutem Koronarsyndrom gegenüber einer Medikation mit ASS allein als belegt angesehen. (7) Der G-BA betrachtet Clopidogrel + ASS dementsprechend seit Jahren als zweckmäßige Therapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. (8)

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. (9,10) 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.

Seit 2009 ist mit Prasugrel ein neues Thienopyridin auf dem Markt, dessen Zusatznutzen gegenüber Clopidogrel zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments noch nicht abschließend durch den G-BA bewertet wurde.

Noch immer ist AKS in Deutschland bis heute eine der wichtigsten Ursachen für akute und langfristige Morbidität und Mortalität der deutschen Bevölkerung.

In Deutschland sind kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die Todesursache Nr. 1, noch vor bösartigen Neubildungen. So starben 2008 mehr als 350.000 Menschen (über 40 % aller Todesfälle in Deutschland) auf Grund von kardiovaskulären Erkrankungen. (11) Die häufigste Ursache für den kardiovaskulären Tod ist die ischämische Herzerkrankung, wozu auch das akute Koronarsyndrom (AKS) gezählt wird. (12,13)

Die vorgestellten Zahlen der durch AKS verursachten Todesfälle liegen in der Literatur auch unter Verfügbarkeit der bisher als Therapiestandard definierten dualen Therapie aus Clopidogrel + ASS zwischen 61.000 und 90.000 Fällen jährlich. Dabei ist die Mortalität höher unter STEMI Patienten als unter Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina. Die Krankenhaussterblichkeit bei der Diagnose STEMI liegt bei 7 % während die Krankenhaussterblichkeit bei der Diagnose NSTEMI bei 5 % liegt. Nach den ersten 6 Monaten gleicht sich die Sterblichkeit zwischen STEMI (12 %) und NSTEMI (13 %) Patienten jedoch an. 4 Jahre nach dem AKS Initialereignis ist die Mortalität bei Patienten mit der Diagnose NSTEMI im Schnitt doppelt so hoch wie die Mortalität bei Patienten mit der Diagnose STEMI. (14,15)

Die Analyse des ALKK-PCI Registers veranschaulicht, dass insbesondere in der ITT-Gruppe der über 75-jährigen mit der Diagnose STEMI das Sterblichkeitsrisiko am Höchsten ist (STEMI 11,92, 95 % CI 8,26–17,19 vs. 4,69, 95 % CI 3,14–7,01 in NSTEMI und 2,50, 95 % CI 1,48–4,22 in IA). (16)

Auswertungen aus dem Monica Register zeigen, dass die Sterblichkeit von Krankenhauspatienten mit akutem Myokardinfarkt bei Männern und Frauen nach Altersadjustierung nahezu identisch ist (OR 30-Tage-Sterblichkeit: 1,00; 95 %-KI: 0,96–1,03). (17)

Für die optimale Behandlung des AKS ist wie bereits dargelegt, Schnelligkeit in der Akuttherapie sowie leitlinienkonforme Behandlung in der Akut-, wie auch in der Langzeittherapie, erfolgsentscheidend. In einer Auswertung des CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) Registers wurden Daten von 64.775 AKS-Patienten im Hinblick auf die Auswirkung einer leitlinienkonformen Therapie auf die Krankenhaussterblichkeit analysiert. Das Befolgen mehrerer ACC/AHA Leitlinienempfehlungen für AKS führte zu einer signifikanten Reduktion der Krankenhaussterblichkeit von 6,31% in der Quartile mit der kleinsten Adhärenz bis 4,15 % in der Quartile mit der besten Adhärenz ($p < 0,001$). Nach einer Adjustierung in Abhängigkeit zum Risiko, konnte ermittelt werden, dass mit jeder 10 % Adhärenzzunahme im Krankenhaus, eine 10 % Risikoreduktion der Mortalität assoziiert war (adjusted odds ratio, 0,90; 95 % confidence interval, 0,84-0,97; $P < 0,001$). (18)

Mit der Fragestellung der Leitlinienadhärenz in der Langzeittherapie des AKS und dem damit verbundenen Überlebensvorteil beschäftigte sich eine kürzlich publizierte Auswertung des GRACE Registers. Hier haben die Autoren Daten von Patienten, welche aus dem Krankenhaus entlassen wurden, aber innerhalb von sechs Monaten nach AKS verstorben sind, mit Daten lebender AKS Patienten im Hinblick auf AKS Diagnose, Alter und den GRACE Risikoscore abgeglichen. Das Befolgen der evidenzbasierten, medikamentösen bzw. invasiven AKS Leitlinientherapie wurde in den beiden Gruppen verglichen. Eine koronare Bypassoperation (CABG) sowie eine PCI waren mit den größten Überlebensvorteilen verbunden (OR 0,60; 95 % KI 0,39-0,99 CABG und 0,57, 0,48-0,72 PCI). Unter der medikamentösen Therapie erbrachte eine Therapie mit Statinen und eine Therapie mit Clopidogrel den größten unabhängigen Mortalitätsvorteil (OR 0,85, KI 0,73-0,99 Statine und OR 0,84; 0,72-0,99 Clopidogrel). (19)

Dies bestätigt sich auch in den Auswertungen von deutschen Versorgungsdaten (siehe Abbildung 2). So liegt der Anteil mit Re-Ereignis innerhalb eines Jahres nach Abbruch der Therapie bei den Patienten, welche 12 Monate therapiert wurden, deutlich unter denen der Patienten, welche nach 3, 6 oder 9 Monaten die Therapie beendeten.

	Versicherte [n] entsprechend Dauer der dualen TAH-Therapie							
	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
STEMI	1.480	100,0	840	100,0	440	100,0	390	100,0
mit Re-Ereignis	77	5,2	26	3,1	11	2,5	9	2,3
ohne Re-Ereignis	1.403	94,8	814	96,9	429	97,5	381	97,7
IA/NSTEMI	2.363	100,0	1.227	100,0	611	100,0	615	100,0
mit Re-Ereignis	156	6,6	72	5,9	30	4,9	29	4,7
ohne Re-Ereignis	2.207	93,4	1.155	94,1	581	95,1	586	95,3
Gesamt	3.843	100,0	2.067	100,0	1.051	100,0	1.005	100,0
mit Re-Ereignis	233	6,1	98	4,7	41	3,9	38	3,8
ohne Re-Ereignis	3.610	93,9	1.969	95,3	1.010	96,1	967	96,2

Abbildung 2: Anzahl der Versicherten mit und ohne Re-Ereignis ein Jahr nach Absetzen der dualen TAH-Therapie (ASS und Clopidogrel); dargestellt nach Dauer (Persistenz; 3, 6, 9 und 12 Monate) der dualen TAH-Therapie (Clopidogrel in Kombination mit ASS) (22)

Zusammenfassend zeigt die Therapie des AKS in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte, die nach wie vor hohe Mortalität zeigt gleichwohl den medizinischen Bedarf zur Verbesserung der Prognose für AKS Patienten sowohl kurz- als auch langfristig.

Auf Grund dieses therapeutischen Bedarfs und der immer noch mangelbehafteten thrombozytenaggregationshemmenden Behandlung der AKS-Patienten wurde der neue Wirkstoff Ticagrelor entwickelt und in einer großen Studie direkt mit dem bislang als Goldstandard geltenden Clopidogrel verglichen.

Basierend auf dieser Studie wurde Ticagrelor von der EMA für die Gesamtindikation akutes Koronarsyndrom (STEMI und NSTEMI-AKS unabhängig von der geplanten Primärversorgung des AKS) zugelassen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Deutschland sind kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die Todesursache Nr. 1, noch vor bösartigen Neubildungen. So starben 2008 mehr als 350.000 Menschen (über 40 % aller Todesfälle in Deutschland) auf Grund von kardiovaskulären Erkrankungen. (11) Die

häufigste Ursache für den kardiovaskulären Tod ist die ischämische Herzerkrankung, wozu auch das akute Koronarsyndrom (AKS) gezählt wird. (11,12)

Im deutschen Gesundheitssystem werden Patienten mit AKS nicht systematisch erfasst, daher variieren die Angaben zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität aus verschiedenen Quellen teilweise erheblich.

Dies lässt sich auch darauf zurückführen, dass unter dem AKS unterschiedliche Krankheitsbilder erfasst werden. Auf der anderen Seite wurde im Jahr 2000 eine neue Infarktdefinition von der WHO erstellt, was die Aussagekraft früherer Daten limitiert.

Recherchierte Zahlen:

Möllmann et al. beziffern die Anzahl der AKS-Fälle in Deutschland auf über 400.000 Fälle jährlich. (20)

Herzreport:

Summiert man die ICD 10 Kodierungen I20-I22 (Angina Pectoris, Akuter Myokardinfarkt und rezidivierender Myokardinfarkt) auf, so gab es 2008 laut Herzreport 2009 sogar rund 480.000 Fälle*. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass hier auch die Fälle der stabilen Angina Pectoris inkludiert sind, welche nicht zum AKS zu zählen sind. Grundsätzlich ist die angegebene Fallzahl in den letzten Jahren leicht rückläufig. (20)

Gesundheitsberichterstattung:

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes gibt für das Jahr 2009 207.691 vollstationäre Fälle für I21 (akuter Myokardinfarkt) an. Der Angina Pectoris (I20) sind 260.505 Fälle in der Krankenhausstatistik zuzuordnen. (4,21)

Sekundärdaten einer großen dt. Ersatzkasse:

Das IGES Institut kommt in einer Hochrechnung basierend auf der Auswertung von deutschen Krankenkassendaten auf rund 382.232 GKV-Patienten. (22) Die Schätzung der Jahresprävalenz des akuten Koronarsyndroms gibt für das Kalenderjahr 2008 an, wie viele Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland einen stationären Aufenthalt mit einer AKS-spezifischen Hauptdiagnose (Entlassungsdiagnose) aufwiesen. Betrachtet wurden hierbei die AKS-spezifischen Diagnosen, die zur Identifizierung des Index-Ereignisses relevant waren. Die Basis der Analyse bilden die Daten einer großen deutschen Krankenkasse (Hauptdatensatz), welche zu den Ersatzkassen zählt. Diese Kasse

* Die Verschlüsselung der Hauptdiagnosen erfolgt seit 2000 in den dreistelligen Code der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen, 10. Revision ICD-10-SGB V. Als Diagnose wird die zum Zeitpunkt der Entlassung bekannte Hauptdiagnose erfragt. Die Statistik wird fall- und nicht patientenbezogen erhoben. Bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Fällen wird jeder Krankenhausaufenthalt gezählt, d.h. die Zahl der Patienten kann im jeweiligen Fall erheblich von der Fallzahl abweichen.

weist bei rund 7 Millionen Versicherten im Zeitraum von 2004 bis 2008 eine Anzahl von rund 220.000 Personen mit mindestens einem stationären AKS-Ereignis auf. Für die Analysen standen Daten von 110.000 gesetzlich Versicherten mit ACS für den Zeitraum 2004 bis 2008 zur Verfügung. Aus diesen ließ sich die Anzahl der Versicherten mit mindestens einem stationären ACS-Ereignis im Jahr 2008 ermitteln ($n = 18.377$). Aus diesem Verhältnis (110.000 zu 220.000 Versicherte) wurde die Anzahl der Versicherten mit mindestens einem stationären ACS-Ereignis im Jahr 2008 im Hauptdatensatz abgeleitet ($n = 36.806$). Daten zur Alters- und Geschlechtsstruktur der Population der Krankenkasse stehen nicht zur Verfügung. Daher wurde angenommen, dass die Altersstruktur dieser Kasse derjenigen aller deutschen Ersatzkassen (VdEK) weitgehend entspricht. Diesbezügliche Daten finden sich für jedes Kalenderjahr in der KM6-Statistik (23) des Bundesgesundheitsministeriums. Unter Anwendung der VdEK-Altersstruktur auf die Population der Krankenkasse wurden die Anteile der Versicherten mit mindestens einem stationären Aufenthalt wegen AKS je Altersgruppe (differenziert nach Geschlecht) ermittelt.

IMS-Panel:

Zur Ergänzung der vorliegenden Daten zur Epidemiologie des AKS in Deutschland hat AstraZeneca auf Basis von Patientendaten eine Hochrechnung zur AKS Patientenzahl durch IMS vornehmen lassen. (24) Ziel der Datenerhebung war eine möglichst genaue Abbildung der Anzahl der AKS Patienten für Deutschland. Zur fachgruppenübergreifenden Hochrechnung zur Ermittlung der AKS Patientenzahl deutschlandweit wurde die Annahme getroffen, dass 40 % der beim Kardiologen diagnostizierten Patienten ebenfalls beim Hausarzt diagnostiziert werden. Daraus resultiert eine geschätzte Patientenzahl mit AKS Diagnose von 488.724 Patienten. Wesentlich für die Betrachtung der jährlichen Patientenzahlen sind sogenannte inzidente Patienten. Dies sind Patienten ohne AKS Diagnose im Vorzeitraum 09/2008-08/2009 und entsprechender Erstdiagnose im Beobachtungszeitraum 09/2009-08/2010. Hochgerechnet ergab sich in dieser Auswertung eine Zahl von insgesamt 336.570 neu diagnostizierten AKS-Patienten für den Zeitraum 09/2009-08/2010.

Anzahl AKS Fälle /Patienten pro Jahr*	Erhebungsform	Quelle
480.372 Fälle (davon: Akuter und rezidivierender Myokardinfarkt: 211.522 Angina Pectoris: 268.850)	stationäre Morbiditätsziffer**	Herzbericht 2009 (5)
468.196 Fälle (davon 207.691 ICD 10:I21 akuter Myokardinfarkt, 260.505 ICD 10: I20 Angina Pectoris)	Diagnosedaten der Krankenhäuser	Gesundheitsberichterstattung des Bundes (4,21)
400.000 Fälle	Literaturrecherche	Möllmann et al. 2009 (20)
336.570 Patienten	Ärztepanel***	IMS Health Datenanalyse 2010 (24)
382.232 Patienten (GKV basiert)	Hochrechnung auf Basis einer Auswertung von Krankenkassendaten	IGES Krankenkassen-Daten Analyse 2011 (22)

* Die Erfassung der AKS Daten erfolgt in der Regel über Fallzahlen und nicht über Patienten.

** Die stationäre Morbiditätsziffer ist ein Maßstab für die stationäre Krankenhausinanspruchnahme. Nach Krankenhausfinanzierungsgesetz werden seit 1993 die Diagnosen für jeden aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Fall erhoben. Die Verschlüsselung der Hauptdiagnosen erfolgt seit 2000 in den dreistelligen Code der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen, 10. Revision ICD-10-SGB V. Als Diagnose wird die zum Zeitpunkt der Entlassung bekannte Hauptdiagnose erfragt. Die Statistik wird fall- und nicht patientenbezogen erhoben. Bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Fällen wird jeder Krankenhausaufenthalt gezählt, d.h. die Zahl der Patienten kann im jeweiligen Fall erheblich von der Fallzahl abweichen.

*** Das Ärztepanel ergab eine geschätzte Patientenzahl mit AKS-Erstdiagnose von 488.724 Patienten für den Beobachtungszeitraum 09/2009-08/2010. Zur Hochrechnung der AKS Patienten innerhalb der Fachgruppen wurde ein fachgruppenabhängiger Hopping-Faktor mit einbezogen, HAPIs: 18,6%, Kardiologen: 3,0%. Darüber hinaus wurde zur fachgruppenübergreifenden Hochrechnung zur Ermittlung der AKS-Patientenzahl deutschlandweit die Annahme getroffen, dass 40% der beim Kardiologen diagnostizierten Patienten ebenfalls beim HAPI diagnostiziert werden. Hochgerechnet ergeben sich somit 336.570 neu diagnostizierte AKS-Patienten für den Zeitraum 09/2009-08/2010

Abbildung 3: Anzahl der AKS-Fälle/Patienten pro Jahr

Zielpopulationen:

In den folgenden Ausführungen in **Abbildung 4** sowie allen anschließenden Berechnungen zur GKV-Patienten Zielpopulation und den korrespondierenden Kosten werden wir uns auf diese Patientenhochrechnung beziehen. Da es sich bei den vom G-BA gewünschten Berechnungen um die Ermittlung von Patientenzahlen und Kosten mit GKV-Relevanz handelt, stellt eine Patientenzahl, welche aus originären Krankenkassendaten einer großen deutschen Krankenkasse abgeleitet wurde, die bestmögliche uns zugängliche Datengrundlage dar. Zudem scheint die gewonnene AKS-Patientenzahl relativ konsistent zu anderen zitierten Fall- und Patientenzahlen zu sein.

Die Inzidenz des NSTEMI-AKS (NSTEMI und instabile Angina Pectoris [IA]) in Deutschland beziffert die deutsche Gesellschaft für Kardiologie auf circa 3 Neuerkrankungen pro 1.000 Einwohner. Auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet sind dies 246.000 Fälle jährlich.

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes erfasste für 2009 mit 223.200 ähnlich viele Fälle der instabilen Angina und des NSTEMI. (4,21)

Die Fallzahlen für STEMI Patienten können näherungsweise mit der Anzahl vollstationärer Fälle mit der ICD10 Kodierung I21 (akuter Myokardinfarkt) bestimmt werden. Diese belaufen sich laut Herzbericht 2009 im Jahr 2008 auf 210.704 Fälle. (5) Dabei liegt die Herzinfarktinzidenz für Männer bei 3,3 % und die Herzinfarktinzidenz für Frauen bei 1,9 %, in der Gruppe der 25- bis 74-jährigen bei ca. 0,5 %. In Bezug auf die Entwicklung der Herzinfarktinzidenz ist dabei anzumerken, dass insbesondere in der Gruppe der 55- bis 75-jährigen die Anzahl neu auftretender Herzinfarkte rückläufig ist, die Neuerkrankungen in den jüngeren Bevölkerungsteilen dagegen ansteigen. (5)

Eine genaue Bezifferung der Inzidenz des NSTEMI und der IA im Verhältnis zum STEMI liegt in der Literatur nicht vor. Es wurden unterschiedliche Versuche unternommen, die Inzidenz von IA/NSTEMI im Verhältnis zum STEMI in statistischen Erhebungen und Registern zu schätzen (**Abbildung 4**). Insgesamt zeigen die Daten dass die jährliche Inzidenz von IA/NSTEMI höher ist als die von STEMI.

Datenquelle	Eingeschlossene Patienten in Deutschland	Zeitraum der Erhebung	Diagnose
MONICA/KORA AMI Register(25)	2088 Patienten	2000-2004	STEMI: 893 Fälle, 42,3% NSTEMI: 1069 Fälle, 51,2%
ENACT (26)	304 Patienten	1999	Instabile Angina: 44% Myokard Infarkt: 39% Verdacht auf AKS: 16%
GRACE Cluster Detmold (27)	849 Patienten	2001-2005	STEMI: 345 Patienten NSTEMI: 304 Patienten IA: 200 Patienten
GRACE Register(28)	~ Patienten	2008	STEMI: 125.600 NSTEMI: 115.100 IA: 108.100

Abbildung 4: Anteil an Patienten mit Diagnose STEMI, NSTEMI, instabiler Angina und Verdacht auf AKS in Deutschland

Insgesamt verteilen sich gemäß Krankenkassendaten die Patienten mit rund 28% auf die Gruppen STEMI und mit 72% auf IA/NSTEMI. Dabei sind etwas mehr Männer als Frauen von der Krankheit betroffen (51,7% vs. 48,3%). (22)

Die Analyse der Krankenkassendaten hat gezeigt, dass 39,8 % der Patienten mit AKS gesamt über 75 Jahre alt sind, in der Gruppe STEMI sind es 37,2 % und 40,8 % in der Gruppe IA/NSTEMI. (22)

In der PLATO Studie zeigte sich eine ähnliche Verteilung der STEMI und IA/NSTEMI Fälle. So waren rund 37 % der Patienten in der PLATO Studie STEMI und rund 63 % IA/NSTEMI Patienten. (29)

Mortalität, Mortalität nach Subgruppen:

Die vorgestellten Zahlen der durch AKS verursachten Todesfälle liegen in der Literatur zwischen 61.000 und 90.000 Fällen jährlich.

Die Mortalität auf Grund des AKS in der Akutphase ist dabei höher unter STEMI Patienten als unter Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina. Die Krankenhaussterblichkeit bei der Diagnose STEMI liegt bei 7 % während die Krankenhaussterblichkeit bei der Diagnose NSTEMI bei 5 % liegt. Nach den ersten 6 Monaten gleicht sich die Sterblichkeit zwischen

STEMI (12 %) und NSTEMI (13 %) Patienten jedoch an. (30) Während die Mortalitätsrate für AKS-Patienten nach den ersten 6 Monaten bei circa 12 % liegt, steigt die Rate nach 4 Jahren auf circa 39 % an. (3,17,31)

Anzahl der Sterbefälle durch AKS pro Jahr	Erhebungsform	Quelle
60.989 Sterbefälle	Sterbeziffer, Todesursachen-statistik 2008*	Herzbericht 2009, Bruckenberg 2010 (5)
90.000 Sterbefälle	Literaturrecherche	Taylor et al. 2007 (32)
Anzahl der Sterbefälle durch akuten Myokardinfarkt pro Jahr		
56.775	Sterbeziffer, Todesursachen-statistik 2008*	Herzbericht 2009, Bruckenberg 2010 (5)

* Als Ausdruck für die Sterblichkeit wird die Sterbeziffer verwendet. Die Rechtsgrundlage für die Todesursachenstatistik ist das Gesetz über die Statistik der Bevölkerungsbewegung und die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Die Todesursachenstatistik wird nach den Regeln der WHO unikausal aufbereitet. Die Verschlüsselung der Hauptdiagnosen erfolgt seit 2000 in den dreistelligen Code der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen, 10. Revision ICD-10-SGB V.

Abbildung 5: Anzahl der AKS-Sterbefälle pro Jahr

Laut Herzbericht 2009 betrug die Mortalität des AKS (ICD10 20-22 Angina Pectoris, akuter und rezidivierender Myokardinfarkt) in Deutschland für das Jahr 2008 fast 61.000 Fälle (6,7 % aller Todesfälle in Deutschland), davon waren 30.559 Männer und 26.216 Frauen betroffen. (5) Allein am Myokardinfarkt starben laut Bericht rund 57.000 Patienten. Das mittlere Sterbealter für Männer beim akuten Myokardinfarkt liegt bei 71 Jahren, das mittlere Sterbealter der Frauen liegt mit 82 Jahren deutlich darüber. (5,13)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Um Aussagen über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des akuten Koronarsyndroms in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre treffen zu können, wurde anhand der beobachteten Fallzahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ein Trend aus den Angaben der letzten 5 Jahre fortgeschrieben. Da es sich beim AKS um einen Akutzustand

handelt wurde die vereinfachende Annahme getroffen, dass die Inzidenz und die Prävalenz miteinander identisch sind. Sterbefälle sind in den Daten bereits berücksichtigt.²

Die Inzidenz der Instabilen Angina Pectoris (ICD 10: I20.0) nimmt demnach in den kommenden Jahren weiter ab. Lag im Jahr 2010 eine Inzidenz von 0,153 % vor so beträgt die geschätzte zu erwartende Inzidenz der Angina Pectoris in 2016 nur noch bei 0,111 %. Dies entspricht einem Rückgang in den nächsten 5 Jahren von über 7 %. Hingegen steigt die Inzidenz des Akuten Myokardinfarktes (ICD 10: I21.-) weiterhin leicht an. Insgesamt aber wird die Gruppe I21.- einen geschätzten Anteil von 0,265% an der Gesamtbevölkerung bis zum Jahr 2016 erreichen, wobei die Unterkategorie I21.4, (Akuter subendokardialer Myokardinfarkt) voraussichtlich weiter überproportional zur Gesamtgruppe I21.- ansteigen wird (Anteil an I21.- im Jahr 2005: 35,6 % und im Jahr 2009: 56,1 %). Diese Unterkategorie beinhaltet definitionsgemäß die NSTEMI Population.

	Beobachtete Werte (Quelle: Statistisches Bundesamt)					Geschätzte Werte (fortgeschriebener geometrischer Trend der letzten fünf Jahre)						
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Bevölkerungs- entwicklung in Tsd.	82.438	82.315	82.218	82.002	81.802	81.578	81.388	81.198	81.009	80.820	80.631	80.443
Instabile Angina pectoris (I20.0)	165.58 3	152.82 6	150.29 8	137.92 5	131.98 2	124.62 3	117.88 1	111.50 3	105.47 0	99.764	94.367	89.261
Anteil I20.0 an Gesamt- bevölkerung	0,201%	0,186%	0,183%	0,168%	0,161%	0,153%	0,145%	0,137%	0,130%	0,123%	0,117%	0,111%
Akuter Myokardinfarkt (I21.-)	206.19 4	208.42 5	213.68 3	210.70 5	207.69 1	210.92 1	211.45 6	211.99 3	212.53 1	213.07 1	213.61 1	214.15 3
Anteil I21.- an Gesamt- bevölkerung	0,250%	0,253%	0,260%	0,257%	0,254%	0,259%	0,260%	0,261%	0,262%	0,264%	0,265%	0,266%

Abbildung 6: Entwicklung der Inzidenz von instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt.

Der aufgezeigte Trend wird durch die Vorausberechnungen von Wiesner et al. (2002) unterstrichen. Unter der Annahme eines gleichbleibenden Erkrankungsrisikos bzw. einer gleichbleibenden Krankheitshäufigkeit, werden die Fallzahlen in den nächsten Jahren leicht ansteigen. (33)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

² Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Pflegetage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer (4,21)

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten AKS Gesamt	214.050
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten IA/NSTEMI	154.373
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten STEMI	59.677

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-1 aufgeführte Anzahl der GKV-Patienten resultiert aus den aufgeführten Zahlen des vorhergehenden Abschnitts und bezieht sich im Wesentlichen wie bereits oben begründet dargelegt, auf die Angaben der Berechnung durch das IGES Institut.

Die Herleitung der oben genannten 214.050 Patienten wird im Folgenden dargestellt:

Hochgerechnet gibt es in Deutschland insgesamt 382.232 AKS Patienten innerhalb des GKV Kollektivs.

Für die Behandlung mit Ticagrelor gibt es folgende in der Fachinformation angeführte Einschränkungen: (34)

- **Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da bezüglich der Behandlung von Dialysepatienten keine Informationen verfügbar sind, wird Brilique bei diesen Patienten nicht empfohlen.
- **Eingeschränkte Leberfunktion:** Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Brilique ist bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).
- **Kinder und Jugendliche:** Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brilique im Rahmen der zugelassenen Indikation bei Erwachsenen wurde bei Kindern unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

- Patienten, die auf Grund von Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen keine duale Plättchenhemmung erhalten.

Die gesamte Anzahl der 382.232 AKS Patienten ist bei der Berechnung der Zielpopulation um die Patienten zu reduzieren, für welche die Therapie mit Ticagrelor kontraindiziert ist (3-5% der Patienten, (35,36) d.h. rund 15.289 Patienten) sowie Patienten, die auf Grund von Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen keine duale Plättchenhemmung erhalten. Gemäß der Auswertung von Krankenkassen Verordnungsdaten von AKS Patienten erhalten rund 40 % aller AKS Patienten keine GKV relevante Verordnung von Gerinnungshemmern (d.h. rund 152.893 Patienten). Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten aus medizinischen Gründen, welche den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen entsprechen, keine gerinnungshemmende Therapie erhalten können. (22)

Damit ergibt sich die in Tabelle 3-1 dargestellte GKV relevante Population von schätzungsweise 214.050 AKS-Patienten, welche Ticagrelor als medikamentöse Therapie für die Indikation AKS STEMI (ca. 28 % der AKS Patienten) oder IA/NSTEMI (ca. 72 % aller AKS Patienten) erhalten könnten. Siehe hierzu auch Abschnitt 3.3.6.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Gesamtpopulation			
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten	Bei erwachsenen 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			
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten	IA/NSTEMI einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsstrategien	erheblich	154.373
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten	STEMI einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsstrategien gemäß von AZ definierter Vergleichstherapie Clopidogrel+ASS	erheblich	59.677
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten	STEMI Patientengruppen nach Behandlungsstrategie gemäß G-BA Beratung		59.677
	<ul style="list-style-type: none"> • PCI (vs. Prasugrel+ASS)* 	erheblich	51.322
	<ul style="list-style-type: none"> • medikamentös behandelt (vs. Clopidogrel+ASS)** • CABG ohne PCI (vs. ASS mono)*** 	erheblich nicht bewertet	4.774 3.580
<p>*Auf Grundlage des indirekten Vergleiches von Ticagrelor+ASS vs. Prasugrel+ASS ** Auf Grundlage der Interaktionstestung *** Ein indirekter Vergleich auf Grund der vorliegenden Datenlage nicht möglich, die deutschen Therapieleitlinien empfehlen eine Beibehaltung der dualen Plättchenhemmung nach CABG bei AKS Patienten über eine Dauer von bis zu 12 Monaten.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Ticagrelor in Kombination mit ASS wurde in der PLATO-Studie ein klinischer Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie Clopidogrel in Kombination mit ASS bewiesen. (29) 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 eine ARR für die Gesamtmortalität von 1,4 %. Vgl. hierzu insbesondere 4.4 und 4.4.2 des vorliegenden Nutzen-Dossiers.

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. (37) Ticagrelor + 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.

In der PLATO-Studie 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 kardiovaskulären Ursachen.

Damit hat Ticagrelor in den härtesten der patientenrelevanten Endpunkte einen eindeutigen in diesem Ausmaß noch nie von einem P2Y₁₂-Hemmer gezeigten Zusatznutzen belegt. Gemäß der Definition für die Klassifizierung des Zusatznutzens liegt damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Für die STEMI-PCI Subpopulation wurde zusätzlich auf Vorschlag des G-BA ein indirekter Vergleich zwischen Ticagrelor + ASS versus Prasugrel + ASS durchgeführt. Für Ticagrelor + ASS zeigt sich in der PLATO-Studie (AKS-Gesamt) ein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ohne insbesondere die lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen zu erhöhen. In der TRITON-Studie (AKS gesamt) zeigte Prasugrel + ASS kein Mortalitäts-Vorteil und erhöhte die lebensbedrohlichen und tödlichen Blutungen. Im indirekten Vergleich der STEMI/PCI-Subpopulationen konnte ein Unterschied in den meisten Endpunkten zwischen Ticagrelor + ASS vs. Prasugrel + ASS nicht gezeigt werden. Es ergab sich ein Anhaltspunkt auf weniger CABG-assoziierte Blutungen unter Ticagrelor + ASS. Zudem hat Ticagrelor, folgt man der G-BA Position zur Festlegung der Vergleichstherapie, auf Grund der

eingeschränkter Zulassung von Prasugrel bei ca. 37% der STEMI Patienten einen Solistenstatus.

Ebenso zeigte sich der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS in der vom G-BA vorgeschlagenen STEMI-Subgruppe sowohl bei den medikamentös behandelten wie auch bei den Patienten, welche eine CABG erhielten. Dies bestätigte sich in der AKS gesamt Population ebenso wie in der Subgruppe IA/NSTEMI.

Entsprechend der Fachinformation und basierend auf der PLATO Studie ist eine Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) für eine 12 monatige Therapie indiziert 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. Dies umfasst alle Ausprägungen des akuten Koronarsyndroms.

Bei Betrachtung der für die GKV relevanten Patientengruppe führte eine Hochrechnung von Krankenkassendaten unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Sicherheitsmaßnahmen zu einer geschätzten Patientenzahl, welche von Ticagrelor in Kombination mit ASS profitieren können, von rund 214.050 Patienten. (22)

Auswertungen von Patientendaten zeigen, dass rund 78 % aller AKS Patienten im Rahmen einer interventionellen Therapie eine PCI erhalten. (22) Der größte Teil der AKS Patienten sind IA/NSTEMI Patienten, welche eine PCI erhalten, 31% aller AKS haben einen Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und werden mit einer PCI behandelt. Die Gruppe der nicht trennscharf darstellbaren STEMI Patienten mit Bypass oder Thrombolyse sind im AKS Gesamtkollektiv die kleinsten und machen gerade mal 2 % bzw. 3 % der Population aus. Die Leitlinien sehen auch für die wenigen CABG-AKS-Patienten eine duale Plättchenhemmung im Anschluss an die Bypassoperation bis zu 12 Monate vor. (38)

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

Abbildung 7: Aufteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Therapieregime

Quelle: (39)

Im Ergebnis könnten damit schätzungsweise maximal rund 214.050 AKS GKV Patienten von einer Therapie mit Ticagrelor profitieren, was zu geschätzten Kosteneinsparungen von ca. 55 Mio. Euro führen könnte (vor Anrechnung der Arzneimittelausgaben).

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben für die Einschätzung der Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre beschränkt. Weiterhin offene Punkte wurden durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit der Aussage für diesen Abschnitt (Validität und Reliabilität). Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Zu 3.2.1:

Die deutschen und europäischen Leitlinien und Empfehlungen von Fachgesellschaften geben reliabel und valide die Beschreibung der Erkrankung und der Zielpopulation wieder. Dementsprechend wurden für die Beantwortung dieser Fragestellung die aktuellen Publikationen zum AKS der European Society of Cardiology (Van de Werf et al. (2008) (2) und Bassand et al. (2007)) (1) herangezogen und direkt der Homepage www.escardio.org/guidelines entnommen. Der „Herzbericht“ von Bruckenberg (2009) entstammt internen Informationen und bietet eine europaweite sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie in Deutschland. (5)

Zu 3.2.2

Um den allgemeinen therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung darzustellen, wurde der Nutzen einer antithrombotischen Therapie gemäß den Angaben der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den aktuellen Publikationen zum AKS der European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien kurz aufgeführt. Gemäß Definition sind Leitlinien systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten, anderen im Gesundheitssystem tätigen Personen und Patienten. Das Ziel ist eine angemessene gesundheitsbezogene Versorgung in spezifischen klinischen Situationen über objektive Darstellung zur Erkrankung, Diagnose- und Therapiemöglichkeiten, die den Anforderungen des Abschnitts entsprechen. (<http://www.cochrane.de/de/leitlinien>). (40) Die Publikationen der ESC wurden direkt von der Homepage heruntergeladen, die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurden einer Pubmed Suche entnommen: Details Pubmed Suche: Search acute coronary syndrome germany Limits: Humans, Practice Guideline, Review, Guideline, Journal Article, English, German, published in the last 10 years.

Der Nutzen einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel + ASS bei akutem Koronarsyndrom gegenüber einer Medikation mit ASS allein ist durch die öffentlich zugänglichen Informationen des IQWiG Abschlussbericht und der aktuellen Arzneimittelrichtlinie belegt. (7,8)

Zur Fragestellung im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf über den geltenden Therapiestandards hinaus wurde ein über folgende Suche ein Übersichtsartikel (Nguyen) identifiziert -NEUE SUCHERGEBNISSE – *QUELLE: Nguyen identifiziert über PubMed Suche: Search (((clopidogrel[Title/Abstract]) AND response[Title/Abstract]) AND resistance[Title/Abstract]) acute coronary syndrome[Title/Abstract] Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, English Abstract, Guideline, Journal Article, Multicenter Study, Technical Report, English, German, published in the last 10 years.*

Anhand von Mortalitätsraten wird die Prognose der aktuellen Therapien des AKS beschrieben. Hierzu werden sowohl aktuelle Daten der Todesursachenstatistik als auch des Bevölkerungssurveys des Robert-Koch-Institut herangezogen. Diese Informationen sind öffentlich zugänglich und beschreiben umfassend den Bedarf, den die derzeitigen Therapieoptionen nicht decken. Untermauert werden diese Zahlen durch die Darstellung der Auswirkung einer nicht leitliniengerechten Behandlung durch einen CME-zertifizierten Fortbildungsbeitrag (Frantz (2005), ermittelt durch eine Freihandsuche: Google Scholar: Leitliniengerechte Behandlung akutes Koronarsyndroms. (12)

Um diese Zahlen weiter zu konkretisieren wurden zur näheren Bestimmung gesicherte Angaben aus deutschen und europäischen Registern (Schwarz et al. (2011), Chew et al. (2010), Peterson et al. (2006)) genutzt und multinationalen Studien (Savonitto et al. (1999), Terkelsen et al. (2005)). (14-16,18,19)

Insbesondere die Mortalitätsraten des MONICA- und des ALKK-PCI-Registers determinieren den therapeutischen Bedarf in Deutschland. (16,17)

Register sind aktive, standardisierte Dokumentationen von Patientendaten zu vorab festgelegten Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist. (Insofern liefern die hier aufgeführten Quellen valide, reliable Aussagen zur Fragestellung in diesem Abschnitt Die Registerdaten wurden durch folgende Suchstrategie identifiziert: Search (mortality[Title/Abstract]) AND acute coronary syndrome[Title/Abstract] Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, English Abstract, Guideline, Journal Article, Multicenter Study, Technical Report, English, German, published in the last 10 years.

Die Publikationen zu multinationalen Studien entstammen internen Quellen.

Zu 3.2.3

Es gibt keine strukturierte aktuelle Datenerfassung für die Prävalenz und Inzidenz des AKS in Deutschland. (7) Für die Bestimmung einer näherungsweise Prävalenz und Inzidenz wurde sich demnach mehrerer Quellen bedient.

Mit Blick auf die Aussagekraft und die Aktualität der zusammengetragenen Informationen, wurde sich für die Bestimmung der Fallzahlen in erster Linie auf Primär- und Sekundärdatenauswertungen bzw. Veröffentlichungen aus diesen bezogen (IGES 2011,

Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2011), Statistisches Bundesamt (2010), Tang et al. (2007), Heller et al. (2008), Kuch et al. (2008), Tebbe et al. (2007), Robert-Koch-Institut (2006), Fox et al. (2000), Scholte et al. (2006), Frantz (2005) und Collinson (2000)). (3,4,12,13,17,21,22,25-27,31,36) Primärdaten wurden gewählt, da sie eine hohe Aktualität und eine gute Passung zur Fragestellung und zum Fragekontext haben. Im Vergleich hierzu sind Sekundärdatenauswertungen schneller verfügbar, jedoch weniger aktuell. Um einen Abgleich zu erreichen, wurde sich auf beide Auswertungsarten bei der Datenauswahl bezogen. (<http://de.statista.com/statistik/lexikon/>)

Die Auswertungen des IGES von Krankenkassendaten wurden im Auftrag von AstraZeneca durchgeführt und sind noch nicht veröffentlicht. Die Daten des Statistischen Bundesamtes, des RKI und der WHO konnten direkt den Homepages entnommen werden. Alle weiteren Publikationen wurden über die PubMed oder Freihandsuche identifiziert und beschreiben die Prävalenz / Inzidenz aus Registerdaten:

PubMed:

Fox und Collinson: Search survey acute coronary syndrome europe

Kuch: Search ((trends[title/abstract]) AND myocardial infarction[title/abstract]) prognosis[title/abstract]

Tebbe: Search grace germany

Freihandsuche:

Frantz: Google Scholar: Leitliniengerechte Behandlung akutes Koronarsyndroms

Heller: Google Scholar: mortalität myokardinfarkt deutschland

Scholte: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/ehs/Pages/all-publications.aspx>

Ergänzend wurden unveröffentlichte Angaben eines Ärztepanels (IMS 2010) genutzt sowie veröffentlichte Analysen (Brucknerberger (2010), Möllmann (2009), Robert-Koch-Institut (2006)) (5,13,20) und Angaben aus multinationalen Studien herangezogen (Wallentin et al., Savonitto et al. (1999), Terkelsen et al (2005)). (14,15,29)

Der „Herzbericht“ von Brucknerberger (2009) entstammt internen Informationen und bietet eine europaweite sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie in Deutschland. (5)

Hamm, Möllmann: *Details Pubmed Suche:* Search acute coronary syndrome germany Limits: Humans, Practice Guideline, Review, Guideline, Journal Article, English, German, published in the last 10 years

Die Freihandsuche ergab ergänzende Informationen aus dem „Herzbericht“ (Bruckenberg (2009)). Der Herzbericht bietet eine europaweite sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie in Deutschland.

Die Angaben des RKI wurden direkt der Homepage www.rki.de entnommen. Die Publikationen zu multinationalen Studien entstammen internen Quellen.

Die Vorausberechnung der Fallzahlen beruht auf öffentlich zugänglichen Informationen zu Krankenhausdiagnosedaten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011), die durch eine frühere Publikation des RKI (Wiesner et al. 2002) untermauert wird. (4,21,33)

Die finale Berechnung der Patientenzahl basiert auf der aktuellsten, unveröffentlichten Kassendatenauswertung des IGES unter Zuhilfenahme der Mitgliederstatistik KM6 des BMG. (22,23)

Abzüglich Fachinformation-basierter Angaben (Heller: Freihandsuche Google Scholar: mortalität myokardinfarkt deutschland und Beschreibung der Registerpopulation des ACOS) sowie der unveröffentlichter Angaben aus derselben Auswertung ergibt sich die für die Versorgung innerhalb der GKV relevante Patientenzahl.

Zu 3.2.4

Hinsichtlich des vorangegangenen Kapitels beziehen sich die Angaben in diesem Abschnitt auf die unveröffentlichte Auswertung von Krankenkassendaten des IGES. (22)

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

(1) Bassand J-, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007 /;28(13):1598-1660.

(2) Van De Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008 /;29(23):2909-2945.

(3) Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am Heart J 2007 Jan;153(1):29-35.

- (4) Gesundheitsberichterstattung. Diagnosedaten der Krankenhäuser MI (2009). 2010; Available at: www-gbe-bund.de. Accessed 06/08, 2011.
- (5) Bruckenberg E. Herzbericht 2009
22. Bericht Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz. 1. ed. Hannover; 2009.
- (6) Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie der akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-ACS). *Kardiologie* 2009 21.03.2009;3(2):81-100.
- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom. 2009; Available at: https://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf. Accessed 06/01, 2011.
- (8) Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III - Übersicht über die Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§34 Abs. 1 Satz 6 und Abs. 3 SBG V). 2011; Available at: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-242/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkung-2011-04-01.pdf>. Accessed 06/01, 2011.
- (9) Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005 2005/04;45(8):1157-1164.
- (10) Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003 2003/06;107(23):2908-2913.
- (11) Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland (2008). 2010; Available at: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400087004.property=file.pdf>. Accessed 06/07, 2011.
- (12) Frantz E. Management of the acute coronary syndrome under German diagnosis related groups in 2005/2006. *Herz* 2005 /;30(8):710-714.
- (13) Robert-Koch-Institut. Koronare Herzerkrankung und akuter Myokardinfarkt Themenhefte, Heft 33. 2006; Available at: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=9944&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=62346524&p_lfd_nr=2. Accessed 06/08, 2011.
- (14) Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 1999 1999/02;281(8):707-713.

- (15) Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB-, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: Observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005 /;26(1):18-26.
- (16) Schwarz AK, Zahn R, Hochadel M, Kerber S, Hauptmann KE, Glunz H-, et al. Age-related differences in antithrombotic therapy, success rate and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention - Results of the quality control registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Clin Res Cardiol* 2011 2011/:1-8.
- (17) Scholte op Reimer W, Simoons M, Boersma E. Cardiovascular Diseases in Europe European Heart Survey (European Society of Cardiology). 2006; Available at: <http://www.escardio.org>. Accessed 06/08, 2011.
- (18) Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2006 2006/04;295(16):1912-1920.
- (19) Chew DP, Anderson FA, Avezum A, Eagle KA, Fitzgerald G, Gore JM, et al. Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart* 2010 /;96(15):1201-1206.
- (20) Mollmann H, Nef H, Hamm CW. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *Herz* 2009 /;34(1):30-38.
- (21) Gesundheitsberichterstattung. Diagnosedaten der Krankenhäuser IA (2009). 2010; Available at: www.gbe-bund.de. Accessed 06/08, 2011.
- (22) Höer A, Berendt S. Versorgung und Kosten von Versicherten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in Deutschland (IGES). 2011 24.05.2011:1-27.
- (23) Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 (GKV-Mitgliederstatistik). BMB LG5, GKV-Statistik KM& 2008:1-39.
- (24) Rex J. Sonderstudie IMS Disease Analyzer: Patienten mit ACS Diagnose im MAT 08/2010. 2011.
- (25) Kuch B, Heier M, Von Scheidt W, Kling B, Hoermann A, Meisinger C. 20-year trends in clinical characteristics, therapy and short-term prognosis in acute myocardial infarction according to presenting electrocardiogram: The MONICA/KORA AMI Registry (1985-2004). *J Intern Med* (GBR) 2008 /;264(3):254-264.
- (26) Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: A pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000 2000/09;21(17):1440-1449.

- (27) Tebbe U, Bramlage P, Von Lowis Of Menar P, Lawall H, Gaudron P, Luders S, et al. Treatment of the acute coronary syndrome in Germany: Experience in a German cluster of the GRACE registry. *Dtsch Med Wochenschr* 2007 2007/09;132(39):2000-2005.
- (28) Mehta N, Sutherland Y. Acute Coronary Syndrome. 2009 Dezember.
- (29) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009 09/10;361(11):1045-1057.
- (30) Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung e.V. editor. Pocket-Leitlinien Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). : Deutsche Gesellaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung e.V.; 2009.
- (31) Collinson J, Flather MD, Fox KAA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *European Heart Journal* 2000 September 01;21(17):1450-1457.
- (32) Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-Year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007 /;23(3):495-503.
- (33) Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland
Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2002;45(5):438-445.
- (34) AstraZeneca. Fachinformation Brilique. 2011; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.
- (35) Grabowski G.
ACOS (Akutes Coronares Syndrom)-Register:
Auswertung Klinikum Nürnberg im Vergleich zum Gesamtkollektiv. 2009; Available at: <http://www.opus-bayern.de/uni-wuerzburg/volltexte/2009/3401/pdf/Dissertation.pdf>. Accessed 06/08, 2011.
- (36) Heller G, Babitsch B, Gunster C, Mockel M. Mortality following myocardial infarction in women and men. *Dtsch Arztebl* 2008 2008/04;105(15):279-285.
- (37) AstraZeneca. EMEA/H/C/1241: Ticagrelor Tablets Additional PLATO subgroup analysis on overall PLATO UA/NSTEMI and STEMI subgroups and ASA \leq 150mg cohort for the German Value Dossier. 2011 06/06.
- (38) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010 August 29.
- (39) Anonym. Patient Flow ACS Presentation. 2010 22.02.2010:1-7.

(40) Cochrane-Gruppe. Leitlinien der Cochrane-Gruppe. 2011; Available at: <http://www.cochrane.de/de/leitlinien>. Accessed 06/01, 2011.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten	AKS	kontinuierlich, 2xtäglich	kontinuierlich	365 Tage
Clopidogrel	AKS	kontinuierlich, 1xtäglich	kontinuierlich	365 Tage
(Prasugrel)	(AKS)	(kontinuierlich, 1xtäglich)	(kontinuierlich)	(365 Tage)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da aus Unternehmenssicht für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wird im Folgenden keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen.

Die Leitlinien sehen für die Behandlung des AKS sowohl bei STEMI als auch IA/NSTEMI eine Therapie von bis zu 12 Monaten vor. (1-4) Gemäß den jeweiligen Fachinformationen ist die ein Mal tägliche (Clopidogrel) bzw. zwei Mal tägliche Gabe (Ticagrelor) über diesen Zeitraum vorgesehen. (5,6)

Eine Therapiedauer von 12 Monaten bei der dualen Plättchenhemmung, wie von den Leitlinien vorgesehen, entspricht auch der Entwicklung der Vorteile, welche Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS zeigt. Die Vorteile von Ticagrelor + ASS zeigen sich zwar bereits in der Frühphase der Therapie, verstärken sich jedoch über die 12 Monate. Zudem zeigt eine Auswertung von Krankenkassendaten, dass IA/NSTEMI und auch STEMI Patienten, welche über 12 Monate mit einer Plättchenhemmung therapiert wurden, weniger Re-Ereignisse innerhalb eines Jahres nach Absetzen der Therapie hatten, als Patienten, welche nach 3,6 oder 9 Monaten die Therapie abbrachen. (7,8)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ticagrelor	AKS	365
Clopidogrel	AKS	365
(Prasugrel)	(AKS)	(365)

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ticagrelor	365 DDD
Clopidogrel	365 DDD (9)
(Prasugrel)	(365 DDD)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß entsprechender AKS-Leitlinien ist die Therapie mit Clopidogrel + ASS für bis zu 12 Monate vorgesehen. Da die DDD von Clopidogrel mit 75 mg festgelegt wurde, was der empfohlenen Tagesdosis laut Fachinformation von Clopidogrel entspricht sind für die Therapiedauer 365 DDD anzusetzen. (5,9)

Eine amtliche DDD liegt für Ticagrelor bisher noch nicht vor. Die Liste der Erweiterungen und Änderungen des ATC-Index mit DDD Angaben des GKV-Arzneimittelindex im WIdO (9), welche zum Zeitpunkt der Erstellung des Nutzen Dossiers zur Kommentierung steht, sieht eine DDD für Ticagrelor von 180 mg entsprechend der Empfehlung der Fachinformation (2 mal täglich 90mg) vor. (6) Basierend auf den o.g. Leitlinien ist damit für Ticagrelor ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD anzusetzen.

Die Auswertung von Krankenkassendaten ergab, dass der durchschnittliche Jahresverbrauch von Clopidogrel in AKS bei rund 258 DDD und damit deutlich unter der empfohlenen Therapiedauer liegt. (7)

PLATO hat gezeigt, dass sich ein Hinweis auf die Risikoreduktion für den kombinierten primären Endpunkt bereits in der Frühphase (bis Tag 30) der Behandlung mit Ticagrelor + ASS darstellt, der sich noch deutlicher in der Spätphase (bis Tag 365) der Behandlung ausgeprägt. (8)

Hierzu lässt sich ergänzend anbringen, dass sich auch bei der Untersuchung der Häufigkeit von Re-Ereignissen unter einer Clopidogrel + ASS-Therapie zeigte, dass nur 2,3 % der Patienten welche über 12 Monate mit Clopidogrel + ASS therapiert wurden, ein Re-Ereignis

haben, wohingegen rund 6,1 % der Patienten, welche über einen Zeitraum von 3 Monaten die duale Plättchenhemmung bekommen haben, ein Re-Ereignis entwickelten. (7)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
Ticagrelor 90 mg Filmtabletten	56 Filmtabletten	99,14	88,03
	100 Filmtabletten	169,46	149,62
Clopidogrel Plavix 75 mg	28 Filmtabletten	84,67	75,36
	100 Filmtabletten	277,58	244,32
Clopidogrel (durchschnittliches Generika Preisniveau)	28 Filmtabletten	26,81	26,02
	50 Filmtabletten	57,54	55,31
	100 Filmtabletten	74,28	71,27
Prasugrel Efient	28 Filmtabletten	88,67	78,86
	98 Filmtabletten	286,25	251,91

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten wurde die Lauer Taxe, Stand: 01.06.2011 zu Grunde gelegt. (10)

Für die Kosten der Gesetzlichen Krankenversicherung im Falle von Clopidogrel, welches seit 2008 als generische Substanz in Deutschland im Markt ist, wurden zwei unterschiedliche Preise dargestellt: Der Preis des Originals sowie der durchschnittliche Preis generischer Clopidogrel-Anbieter.

Für die Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurde bei Ticagrelor, Prasugrel und Clopidogrel Original (Plavix®) der Apothekenabgabepreis um die

gesetzlich vorgeschriebenen 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers gemindert. Das gleiche Vorgehen liegt den Berechnungen für Clopidogrel-Generika und ASS zu Grunde mit dem Unterschied, dass hier der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt von 6 % abgezogen wurde, da die meisten Anbieter von Clopidogrel-Generika durch Preissenkungen den Rabatt reduziert haben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Clopidogrel	AKS gesamt	Krankenhaustage	27.826	0,22
Clopidogrel	AKS gesamt	Echokardiographie	2.140	0,01
Clopidogrel	AKS gesamt	PCI	2.140	0,01
Clopidogrel	AKS gesamt	Bare metal stent	4.281	0,02
Clopidogrel	AKS gesamt	Drug-eluting stent	6422	0,03
Ticagrelor	AKS gesamt	Stress-Test	2.140	0,01
Ticagrelor	AKS gesamt	Andere Untersuchungen	2.140	0,01

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Durch den erheblichen Zusatznutzen, den Ticagrelor in PLATO gezeigt hat, ergeben sich geringere Inanspruchnahmen medizinischer Leistungen. (8) Die Unterschiede zeigen sich hier insbesondere in weniger Aufwendungen für die stationäre Behandlung sowie in geringeren Kosten für notwendige Interventionen, wie z.B. PCIs.

Im Rahmen der PLATO Studie wurden neben klinischen Daten auch Auswertungen zum Ressourcenverbrauch in den verschiedenen Therapiearmen durchgeführt. Diese Auswertung erfolgt über eine Analyse des patientenindividuellen Ressourcenverbrauchs in PLATO. (11) Im Rahmen dieser Arbeit wurden in der PLATO Studie zusätzlich die Ressourcenverbräuche der unterschiedlichen Therapiearme von Ticagrelor in Kombination mit ASS im Vergleich zur Standardtherapie mit Clopidogrel + ASS gezählt und analysiert. Bei dieser gesundheitsökonomischen Auswertung wurden die beobachteten Interventionen im Studienverlauf mit den entsprechenden nationalen Kostendaten verknüpft. Die Kosten für die Studienmedikation oder sonstige begleitende Arzneimittel wurden nicht berücksichtigt. (11)

Die Auswertung zeigte Einsparungen in den Ressourcenverbräuchen für Deutschland durch die Therapie mit Ticagrelor von insgesamt 257 € pro Patient innerhalb eines Jahres im Vergleich zu den Kosten, die für Clopidogrel-Patienten angefallen waren.³ (11)

Ergänzende Informationen zur Kosten-Effektivität zu Ticagrelor

Basierend auf den Ergebnissen der PLATO Studie wurde zudem ein Markov-Modell aus der entwickelt. Als Endpunkte wurden Myokardinfarkte, Schlaganfälle und die Gesamtmortalität gewählt. Sicherheitsaspekte in Form von Blutungen sowie die in der Studie erhobenen Effekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Daten im ersten Jahr wurden der PLATO Studie entnommen. Für die lebenslange Betrachtung wurden deutsche Sterbetafeln herangezogen. Die Kosten für die Arzneimittel sind in diesem Modell berücksichtigt. Die sonstigen Kosten wurden öffentlich zugänglichen Quellen entnommen. (12)

Basierend auf den Ergebnissen der PLATO Studie wurde zudem ein Markov Modell aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung für Deutschland erstellt. Als Endpunkte wurden Myokardinfarkte, Schlaganfälle und die Gesamtmortalität gewählt. Sicherheitsaspekte in Form von Blutungen sowie die in der Studie erhobenen Effekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Daten im ersten Jahr wurden der PLATO Studie entnommen. Für die lebenslange Betrachtung wurden deutsche Sterbetafeln herangezogen. Die Kosten für die Arzneimittel sind in diesem Modell berücksichtigt. Die sonstigen Kosten wurden öffentlich zugänglichen Quellen entnommen. Die Kosten für generisches Clopidogrel wurden mit 0,17 Euro festgelegt, der betrachtete Ticagrelorpreis lag bei durchschnittlich 2,88 Euro (die untersuchte Preisspanne von Ticagrelor wurde zwischen 2,25 Euro bis 3,50 Euro angesetzt). (12)

Die Kosten der Therapie mit Ticagrelor pro gewonnenes Lebensjahr lagen im Ergebnis bei 2.983 Euro, bzw. bei 3.463 Euro pro QALY (quality adjusted life year). Dieses Ergebnis bestätigte sich in den durchgeführten Subgruppenauswertungen. (12) Eine auf diesem Modell aufbauende Analyse im deutschen Versorgungskontext kommt zu vergleichbaren Resultaten. (13)

Mit Kosten von 3.463 Euro pro QALY (bzw. 2.983 Euro pro gewonnenes Lebensjahr) ist Ticagrelor auch gemessen an internationalen Standards (z.B. UK mit 20.000-30.000 £ (14) oder USA mit 50.000-100.000 \$ (15)) für die Behandlung des AKS über einen Zeitraum von 12 Monaten im Vergleich zu Clopidogrel eine wirtschaftliche Option im deutschen Versorgungskontext. Überdies gibt es eine ganze Reihe von Standardleistungen, die regelhaft von der GKV erstattet werden und die einen deutlich schlechteren Quotienten aus Kosten und Nutzen haben (siehe Beispiele in Abbildung 8).

³ Die Arzneimittelkosten sind in dieser Berechnung nicht berücksichtigt

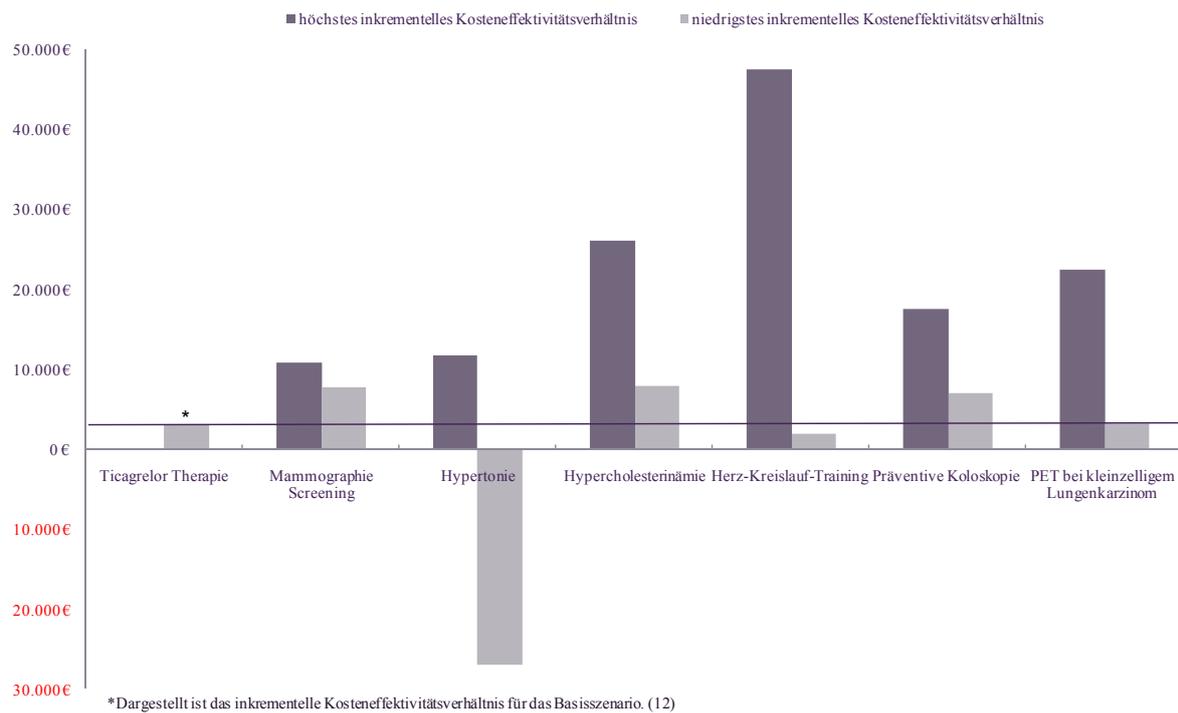


Abbildung 8: Kosten pro gewonnenes Lebensjahr anhand beispielhafter Maßnahmen aus dem Erstattungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen

Quellen: (12,16-21)

Die verschiedenen inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse kennzeichnen den jeweils höchsten („schlechtesten“) und niedrigsten („besten“) Wert für die angegebenen Interventionen in Bezug auf die mit dieser Therapie gewonnenen Lebensjahre. Diese unterschiedlichen Werte resultieren aus unterschiedlichen Sensitivitätsanalysen, welche innerhalb der Modelle vorgenommen wurden und stellen damit die oberen und unteren Grenzen der jeweiligen Kosteneffektivität dar.

Das Ergebnis der Ticagrelor-Analyse für den deutschen Versorgungskontext lässt sich auch durch bisher veröffentlichte Bewertungen anderer Agenturen, wie beispielsweise der dänischen (22) oder der schottischen Behörden stützen, (23) die Ticagrelor für die gesamte AKS Population gemäß der Zulassung für den jeweiligen Markt als kosteneffektiv bewertet und zu einem höheren netto-Preis als in Deutschland in die volle Erstattung aufgenommen haben. Auch das National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE) bewertet in seiner zum Zeitpunkt der Erstellung des Nutzendossiers noch vorläufigen Einschätzung eine Therapie mit Ticagrelor + ASS bei Patienten mit einem Akutem Koronarsyndrom als kosteneffektiv im Vergleich zu Clopidogrel. (26)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Krankenhaustage (Durchschnittskosten aus Intensivstation, Torax-Intensivstation, Allgemeine Station, Kardiologische Station)	874,72
Stress-Test	39,33
Echokardiographie	31,05
Koronarangiographie	459,54
PCI ohne Stent	2.717,91
PCI mit Stent (ohne Stent Kosten)	2.717,91
Bare metal stent	269,10
Drug-eluting stent	1076,40
Koronarer Bypassoperation ohne Herzklappenersatz.	6.659,88
Koronarer Bypassoperation mit Herzklappenersatz.	8.215,83

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-8 aufgeführten Angaben wurden erst kürzlich als Posterpräsentation veröffentlicht. (11)

Die originären Kostendaten zu Interventionen und Prozeduren berufen sich auf veröffentlichte Entgelte aus Entgeltkatalogen. (24,25)

Die Angaben zu den Kosten pro Krankenhausaufenthalt und Stents wurden unveröffentlichten Angaben aus Experteninterviews im Jahre 2007 entnommen, die im Rahmen der Studie gemacht wurden.

Die Auswertung zeigte Einsparungen in den Ressourcenverbräuchen für Deutschland durch die Therapie mit Ticagrelor+ASS von insgesamt 257 € pro Patient innerhalb eines Jahres im Vergleich zu den Kosten, die für Clopidogrel-Patienten angefallen waren. (11)

Damit können durch den fachinformationsgerechten Einsatz von Ticagrelor in Kombination mit ASS in der Gesamtpopulation AKS (214.050) rund 55 Mio. Euro an Leistungen eingespart werden. Bezogen auf eine Therapiedauer von 12 Monaten ergeben sich hieraus Kosteneinsparungen von 70 ct pro Patient und Tag.

Die Vorteile der Senkung der Gesamtmortalität unter der Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit Aspirin im Vergleich zu einer Clopidogrel/Aspirin Therapie wie in PLATO gezeigt, sind in dieser Analyse nicht enthalten und können im Rahmen von reinen Budget Impact Betrachtungen in der Regel nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Clopidogrel	AKS gesamt	Krankenhaustage	192,44	41.191.396,71 €
Clopidogrel	AKS gesamt	Echokardiographie	0,39	84.185,87 €
Clopidogrel	AKS gesamt	PCI	0,31	66.462,53 €
Clopidogrel	AKS gesamt	Bare metal stent	9,19	1.967.290,74 €
Clopidogrel	AKS gesamt	Drug-eluting stent	81,54	17.453.059,07 €
Ticagrelor	AKS gesamt	Stress-Test	27,18	5.817.686,36 €
Ticagrelor	AKS gesamt	Andere Untersuchungen	2,69	576.008,55 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ticagrelor	AKS	1092,23	max. 233,79* Mio.
Clopidogrel (PLAVIX)	AKS	891,77	190,88 Mio.
Clopidogrel (Durchschnitt Generika Preis)	AKS	260,14	55,68 Mio.
(Prasugrel)	(AKS STEMI)	(919,47)	(nur STEMI 54,87 Mio.)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

* ohne Berücksichtigung der Einsparungen von ca. 55 Mio. Euro wie in Abschnitt 3.3.4 gezeigt, auch die Vorteile der Mortalitätssenkung wie in PLATO gezeigt sind in diesen Kosten nicht berücksichtigt

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ausgehend von den vorangegangenen Ausarbeitungen zu Inzidenz und Prävalenz wurde die Anzahl der relevanten GKV AKS-Patienten in Deutschland mit rund 214.050 beziffert.

Die Berechnung der für die GKV relevanten Patientenpopulation wurde im Abschnitt 3.2.3 bereits dargelegt. Patienten, welche nicht mit Ticagrelor therapiert werden können, wurden wie oben aufgeführt nicht in der GKV relevanten Patientengruppe berücksichtigt. Dies umfasst alle Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktionsstörung, sowie Patienten, die auf Grund von Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen nicht therapiert werden sollen. Diese Einschränkung betrifft ca. 3-5 % bzw. rund 40 % der Patienten. (7)

Diese Annahmen für zu einer geschätzten Patientenzahl von jährlich schätzungsweise rund 214.050 AKS Patienten.

Die in PLATO ausgewiesenen Abbruchraten auf Grund von unerwünschten Nebenwirkungen liegen im Ticagrelor Arm bei 8,8 % bzw. 6,1 % werden in der folgenden Berechnung nicht weiter berücksichtigt, da keine Aussage zu dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs getroffen werden kann. Es ist anzunehmen, dass die durchschnittliche DDD pro Jahr und Patient die Abbruchraten entsprechend in den tatsächlichen Verordnungsdaten berücksichtigt. Da für Ticagrelor bisher keine Versorgungsdaten vorliegen wird im Folgenden vereinfacht angenommen, dass die beobachtete durchschnittliche Clopidogrel DDD pro Jahr und Patient mit der von Ticagrelor vergleichbar ist. Die Auswertung von Krankenkassendaten zeigt eine durchschnittliche DDD pro Jahr und therapiertem Patient in Höhe von 258. (7)

Grundsätzlich ist die leitliniengerechte Therapie aus Sicht von AstraZeneca ein wesentlicher Erfolgsfaktor in der Behandlung von Patienten mit AKS. Auch die Auswertung der Krankenkassendaten bestätigt dies für alle Subgruppen IA/NSTEMI und STEMI. So liegt der Anteil der Patienten mit Re-Ereignis innerhalb eines Jahres nach Abbruch der Therapie bei den Patienten, welche 12 Monate therapiert wurden deutlich unter den Patienten, welche nach 3, 6 oder 9 Monaten die Therapie beendeten. (7)

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Unter der oben diskutierten Annahme, dass die durchschnittlich Anzahl der DDD bei Ticagrelor + ASS mit der beobachteten von Clopidogrel vergleichbar ist, liegen die GKV relevanten Kosten für die Therapie eines AKS Patienten mit Ticagrelor bzw. Clopidogrel deutlich unter den oben dargestellten Kosten einer vollständig leitliniengerechten Therapie der gesamten möglichen AKS Population.

So liegen die geschätzten Kosten für die GKV unter Berücksichtigung der o.g. Faktoren bei maximal rund 166 Mio. Euro - im Vergleich dazu liegen die Ticagrelor Kosten einer leitliniengerechten Therapie bei allen AKS Patienten, für die eine Ticagrelor Therapie in Frage käme, in Deutschland bei maximal rund 234 Mio. Euro.

Bei den oben genannten Berechnungen handelt es sich um Abschätzungen auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz. Der tatsächliche Einsatz von Ticagrelor wird sich erst in den nächsten 2-4 Jahren im Rahmen von Abrechnungsdaten beschreiben lassen.

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass sich der patientenrelevante Mortalitätsvorteil in den berechneten Jahrestherapiekosten nicht widerspiegelt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ticagrelor	AKS	777,04	max.165,56* Mio.
Clopidogrel (PLAVIX®)	AKS	630,35	134,93 Mio.
Clopidogrel (Durchschnitt Generika Preis)	AKS	183,88	39,36 Mio.
(Prasugrel)	(AKS STEMI)	(649,93)	(nur STEMI 38,79 Mio.)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
* unter Berücksichtigung der durchschnittlich beobachteten Therapiedauer gemäß der IGES Auswertung, ohne Abzug der Einsparungen von 55 Mio. Euro, wie in Abschnitt 3.3.4 gezeigt, die Vorteile der Mortalitätssenkung wie in PLATO gezeigt sind in diesen Kosten nicht berücksichtigt

Abbildung 9: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war publizierte Angaben für die Einschätzung der Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre beschränkt. Weiterhin offene Punkte konnten durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt werden. Die Auswahl erfolgte nach best-verfügbarer Evidenz und Sicherheit der Aussage für diesen Abschnitt (Validität und Reliabilität). Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

3.3.1

Leitlinien und Fachinformationen geben zuverlässige Angaben zur Therapiedauer.

Die hier aufgeführten Informationen entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Therapien und wurden direkt dem Fachinfoservice entnommen. Details aus Leitlinien wurden bei PubMed recherchiert. *Details Pubmed Suche:* Search acute coronary syndrome germany Limits: Humans, Practice Guideline, Review, Guideline, Journal Article, English, German, published in the last 10 years.

3.3.2

Gesicherte Angaben zum Verbrauch finden sich zum jetzigen Zeitpunkt in der Fachinformation und den Angaben zur DDD in der ATC Klassifikation des WIdO. (6,9)Die Informationen wurden dem Fachinfoservice und der ATC Klassifikation des WIdO auf der WIdO Homepage entnommen.

3.3.3

Zu Berechnung der Arzneimittelkosten werden die letzt verfügbaren, veröffentlichten Preise herangezogen. Die Preise wurden anhand der Meldungen in der Lauertaxe bestimmt, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe auch Arzneimittelpreisverordnung und SGBV in der aktuellsten Fassung). (10)

3.3.4

Für die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen wurden Informationen aus aktuellen Publikationen aus einer gesundheitsökonomischen Substudie von PLATO, zur Kosteneffektivität von Ticagrelor sowie eine Gegenüberstellung von Kosteneffektivitätsverhältnisse vergleichbarer Gesundheitsleistungen genutzt.

Das wissenschaftliche Abstrakt zu Kosteneffektivität sowie die Vollpublikationen für die Gegenüberstellung der Kosteneffektivitätsverhältnisse vergleichbarer Behandlungsprogramme entstammen internen Quellen.

Die Bewertungen der dänischen und schottischen Behörden sind auf den jeweiligen Homepages öffentlich zugänglich. (22,23)

3.3.5

Die Angaben in diesem Abschnitt resultieren aus der Zusammenführung von Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.6

Um aktuellste Informationen zu möglichen Versorgungsanteilen in der GKV zu erhalten, wurden die unveröffentlichten Angaben des Auftragsinstituts IGES genutzt, (7) abzüglich Fachinformation-basierter Angaben zu Patientenanteilen, die für einen Therapie mit Ticagrelor kontraindiziert sind (Heller: Freihandsuche Google Scholar: mortalität myokardinfarkt deutschland und Beschreibung der Registerpopulation des ACOS) sowie der

näheren Informationen aus der IGES Auswertung ergibt sich die für die Versorgung innerhalb der GKV relevante Patientenzahl.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

(1) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. editor. ESC Pocket Guidelines Akutes Koronarsyndrom mit persistierender ST-Steckenhebung (STEMI). : Deutsche Gesellschaft für Kaardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.; 2010.

(2) Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung e.V. editor. Pocket-Leitlinien Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). : Deutsche Gesellaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung e.V.; 2009.

(3) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2010 August 29.

(4) Silber S, Borggrefe M, Hasenfuss G, Falk V, Kastrati A, Weis M, et al. Commentary on the guidelines of the European society of cardiology (ESC) regarding the diagnosis and treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Kardiol* 2010;4(2):84-92.

(5) Sanofi Aventis. Fachinformation Plavix 75 mg Filmtabletten. 2011; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.

(6) AstraZeneca. Fachinformation Brilique. 2011; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.

(7) Höer A, Berendt S. Versorgung und Kosten von Versicherten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in Deutschland (IGES). 2011 24.05.2011:1-27.

(8) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009 09/10;361(11):1045-1057.

(9) Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. 2011.

(10) Anonym. Lauer-Taxe. 2011; Available at: www.lauer-fischer.de. Accessed 2011, 06/01.

- (11) Janzon M, Lundborg E, Henriksson M, Levin LL, Hauch O, Mark DB, et al. Abstract 17295: Health Economics in the PLATelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Randomized Trial: Report on Within Trial Resource Use Patterns. *Circulation* 2010 November 23;122(21_MeetingAbstracts):A17295.
- (12) Henriksson M, Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Levin L, Wallentin L. PCV46 Long-term costs and health outcomes of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor based on the EU Label - Cost-effectiveness analysis based on the PLATO study. *Value Health* 2011 05/01;14(3):A40.
- (13) Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost effectiveness of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) in Germany
Abstract submitted to ISPOR 14th Annual European Congress. ; November 5-8, 2011; Madrid, Spain; 2011.
- (14) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY. 2010; Available at: <http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenesstheqaly.jsp>. Accessed 12/10, 2010.
- (15) Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: History of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008 /;8(2):165-178.
- (16) Warmerdam PG, De Koning HJ, Boer R, Beemsterboer PMM, Dierks M-, Swart E, et al. Quantitative estimates of the impact of sensitivity and specificity in mammographic screening in Germany. *J Epidemiol Community Health* 1997 /;51(2):180-186.
- (17) Gandjour A, Stock S. A national hypertension treatment program in Germany and its estimated impact on costs, life expectancy, and cost-effectiveness. *Health Policy* 2007 /;83(2-3):257-267.
- (18) Lauterbach KW, Gerber A, Klever-Deichert G, Stollenwerk B. Cost-effectiveness of prevention of coronary disease in Germany. *Z Kardiol* 2005 /;94 Suppl 3:III/100; 104.
- (19) Gordon L, Graves N, Hawkes A, Eakin E. A review of the cost-effectiveness of face-to-face behavioural interventions for smoking, physical activity, diet and alcohol. *Chronic Illn* 2007 /;3(2):101-129.
- (20) Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Z Gastroenterol* 2007 /;45(9):945-951.
- (21) Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Eine Übersicht über die ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44(9):895-902.
- (22) Danish Medicines Agency. Review concluded regarding general reimbursement for Brilique®. 2011; Available at: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/statistics,-prices-and-reimbursement/reimbursement-of-medicines/general-reimbursement/decisions-on-general-reimbursement/>

reimbursement-for-m--l-products/news-about-generalreimbursement- decisions/review-concluded-regarding-general-reimb--r-brilique. Accessed 06/06, 2011.

(23) Scottish Medicines Consortium. ticagrelor 90mg film-coated tablets (Brilique). 2011; Available at:

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ticagrelor_Brilique_FINAL_APRIL_2011_amended_030511_for_website.pdf. Accessed 06/01, 2011.

(24) Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. DRG_Browser 2005. 2011; Available at: <http://www.g-drg.de/cms/index.php/Archiv>. Accessed 06/06, 2011.

(25) Deutsche Krankenhausgesellschaft. Anlage 2 zum DKG Rundschreiben Nr.38/2007 vom 14.02.2007. 2007.

(26) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Acute coronary syndromes - ticagrelor: appraisal consultation document. 2011; Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave20/70/Consultation/DraftGuidance>. Accessed 06/30, 2011.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Generelle Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln ist grundsätzlich die korrekte Behandlung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, d.h. im zugelassenen Indikationsgebiet, bei zugelassener Dosierung, unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Ticagrelor für dieses Arzneimittel dargestellt sind. (1,2)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Ticagrelor (Abschnitt 4.3 der Fachinformation):

- 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)

Nach einer ASS-Anfangsdosis sollte Brilique mit einer ASS-Erhaltungsdosis im Bereich von 75- 150 mg angewendet werden. Die Therapie mit Brilique sollte laut Fachinformation mit einer Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen werden und dann mit der zweimal täglichen, oralen Einnahme von 90 mg (einer Tablette) fortgeführt werden, die Einnahme kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt bis zu 12 Monate, wenn kein Abbruch der Therapie zu einem früheren Zeitpunkt klinisch indiziert ist.

Diagnostik, Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, Infrastruktur und Interaktionen mit Lebensmitteln

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ticagrelor.

Notfallmaßnahmen

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ticagrelor. (1,2)

Im Fall einer Überdosierung ist eine besondere Aufmerksamkeit für potentielle Nebenwirkungen von besonderer Relevanz, insbesondere haben sich in Studien mit ansteigenden Einzeldosierungen ventrikuläre Pausen, Dyspnoe und gastrointestinale Toxizität als klinisch bedeutsam erwiesen, letztere war dabei dosislimitierend. Die ebenfalls zu erwartende Wirkung einer höheren Dosierung ist eine verlängerte Blutungsdauer, angemessene Maßnahmen sollten im Fall einer Blutung unternommen werden. Es wird empfohlen, die Behandlung einer Überdosierung entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis durchzuführen. Zur Zeit ist kein Antidot bekannt und verfügbar, das die Wirkung antagonisieren oder aufheben könnte, außerdem ist nicht von einer Dialysierbarkeit von Brilique ist auszugehen. (1)

Besondere Warnhinweise für die qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus dem Wirkprofil des Arzneimittels, da durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation die Hämostase beeinflusst wird. Sollte während der Therapie mit Brilique ein elektiver Eingriff

geplant werden und die Thrombozytenaggregationshemmung dafür nicht gewünscht sein, sollte Brilique 7 Tage vorher abgesetzt werden.

Besondere Warnhinweise gelten außerdem für die qualitätsgesicherte Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse. Im Rahmen der PLATO Studie waren Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen (darunter dem Sick-Sinus Syndrom, AV-Block II. und III. Grades, synkopale Ereignisse, die vermutlich auf eine Bradykardie zurück zu führen waren) ausgeschlossen, wenn sie nicht mit einem Schrittmacher therapiert wurden. Da für diese Gruppe von Patienten keine Daten vorliegen, sollte eine Anwendung von Brilique hier mit Vorsicht erfolgen.

Interaktionen mit Arzneimitteln

Es bestehen Wechselwirkungen mit verschiedenen Arzneimitteln, welche über Cytochrom P₄₅₀3A4 (CYP3A4) verstoffwechselt werden, da Ticagrelor ein Substrat und leichter Inhibitor von CYP3A4 ist. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4 Inhibitoren ist kontraindiziert. Weitere Informationen zu Wechselwirkungen finden sich in der Fachinformation unter 4.5. (1)

Überwachungsmaßnahmen

Die Nierenfunktion sollte unter Therapie mit Ticagrelor nach einem Monat und danach entsprechend der medizinischen Routine überprüft werden. (1)

Für die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Digoxin wird eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung empfohlen, mit P-glykoprotein (P-gp)-Substrate (einschließlich Digoxin, Cyclosporin) mit geringem therapeutischen Index wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen.

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine darüberhinausgehenden besonderen Anforderungen, insbesondere weitere, notwendige Verlaufskontrollen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ticagrelor. (1,2)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt im European Public Assessment Report für Brilique keinen Anhang IV, da es für Ticagrelor keine Anforderungen gibt, die im Anhang IV abzubilden wären. (3)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor dargestellten.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

AstraZeneca gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanz System 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 sicher stellt.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) werden im EU-Risk-Management-Plan beschrieben und sind im EPAR veröffentlicht: (3)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine- und darüber hinausgehende Maßnahmen)
<i>Identifiziertes Risiko:</i> Blutung	Routine Pharmakovigilanz Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben.(1) Gegenanzeigen für die Anwendung von Brilique: Patienten mit intrakranieller Blutung in der Vorgeschichte (Abschnitt 4.3 der Fachinformation) Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, das heißt Patienten mit Blutungsneigung, Patienten mit Begleitmedikation, welches die Hämostase beeinflussen kann gelten besondere Warnhinweise und

	Vorsichtsmaßnahmen (beschrieben in 4.4 der Fachinformation). Weitere Informationen sind der Fachinformation unter Abschnitt 4.8 zu entnehmen.
<i>Identifiziertes Risiko:</i> Dyspnoe	Routine Pharmakovigilanz Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben.(1) Die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten weitere Informationen zur Wirksamkeit von Brilique. Die Fachinformation enthält weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zum Umgang mit Dyspnoe. Weitere Informationen sind der Fachinformation unter Abschnitt 4.8 zu entnehmen
<i>Identifiziertes Risiko:</i> Bradyarrhythmien (einschließlich anhand eines Holter-Monitorings identifizierter ventrikulärer Pausen)	Routine Pharmakovigilanz Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben. (1) In Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation sind besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen beschrieben, welche die Entstehung von bradykarden Ereignissen begünstigen. Der Abschnitt 5.1 enthält weitere Daten zur Holter-Substudie.
<i>Identifiziertes Risiko:</i> Kreatinin Erhöhungen	Routine Pharmakovigilanz Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben.(1) Es werden Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise zur die Überprüfung der Nierenfunktion in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben. Unerwünschte Nebenwirkungen enthalten Angaben über den Anstieg des Serum-Kreatinins (Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
<i>Identifiziertes Risiko:</i> Hyperurikämie	Routine Pharmakovigilanz In Abschnitt 4.4 der Fachinformation werden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Hyperurikämie, arthritischer Gicht oder Urat-Nephropathie in der Anamnese. (1) Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben über die unerwünschten Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8), ein Anstieg der Konzentration der Serum-Harnsäure ist beschrieben.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Inhibitoren/Induktoren von CYP3A4; Moderate CYP3A4 Inhibitoren; Statine, die über CAP 3A4 metabolisiert werden (d.h. Simvastation und Lovastatin) und Digoxin	Routine Pharmakovigilanz Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben. (1) Kontraindikationen für die Anwendung von CYP3A4 Inhibitoren sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformationen dargestellt. Der Abschnitt 4.4 enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen. Es bestehen Kontraindikationen für die Anwendung starker CYP3A4 Inhibitoren. Eine Behandlung mit Simvastatin und Lovastatin mit Dosierungen über 40mg wird nicht empfohlen. Von einer Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 wird abgeraten.

	<p>Digoxin wird engmaschige klinische und laborchemische Überwachung empfohlen.</p> <p>Detaillierte Beschreibungen bezüglich der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.</p>
<p><i>Mögliches Risiko:</i></p> <p>Arzneimittelinduzierter Leberschaden</p>	Nicht erforderlich
<p><i>Mögliches Risiko:</i></p> <p>Gicht/ Gichtarthritis und Urat-Nephropathie</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation werden besondere Warnhinweise und Empfehlungen für Patienten mit Hyperurikämie, Gichtarthritis oder Urat-Nephropathie in der Anamnese beschrieben. (1)</p> <p>Die Fachinformation enthält entsprechende Angaben zu unerwünschten Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8), zu denen ein Anstieg des Serum-Kreatinins und der Serum-Harnsäure gehören.</p>
<p><i>Mögliches Risiko:</i></p> <p>Uterine Malignome</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation beschreibt in Abschnitt 5.3 die präklinischen Ergebnisse über uterine Malignome (1)</p>
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Mögliche Interaktionen mit P-glykoprotein (P-gp)-Substrate (einschließlich Digoxin, Cyclosporin)</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation beschreibt in Abschnitt 4.4 und 4.5 die bisherigen Annahmen zu möglichen Wechselwirkungen. (1)</p>
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Mögliche Interaktionen mit CYP 2D6 Substraten</p>	Nicht erforderlich
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation enthält detaillierte Angaben. (1)</p> <p>Die Anwendung ist bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung ist Ticagrelor nicht untersucht worden (Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation, besonderer Patientengruppen).</p>
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Patienten mit möglicherweise erhöhtem Blutungsrisiko:</p> <p>Patienten mit aktiver Blutung, anamnestisch intrakranielle</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation enthält klare Richtlinien über die Anwendung von Ticagrelor. (1)</p> <p>Ticagrelor ist für Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte oder einer aktiven Blutung kontraindiziert (Abschnitt 4.3</p>

<p>Blutung, gastrointestinale Blutung in den vergangenen 6 Monaten, Patienten mit großen operativen Eingriffen innerhalb von 30 Tagen und klinisch relevanter Thrombozytopaenie oder Anämie</p> <p>Begleitmedikationen mit oralen Antikoagulantien und/oder Fibrinolytika innerhalb von 24Stunden nach der Anwendung von Ticagrelor .</p> <p>Begleitmedikation mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSARs)</p>	<p>der Fachinformation).</p> <p>Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko sollte Ticagrelor, nach Angaben der Fachinformation, nur mit Vorsicht angewendet werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Anwendung bei Patienten für eine längere Behandlungsdauer als 12 Monate</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation enthält klare Anweisungen über die korrekte Anwendung von Ticagrelor. (1)</p> <p>Eine Anwendung, die über die Therapiedauer von einem Jahr hinausgeht, ist bei Patienten bisher nicht untersucht (siehe Fachinformation).</p>
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation enthält klare Anweisungen über die korrekte Anwendung von Ticagrelor. (1)</p> <p>Es sind keine Daten über die über die Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen verfügbar, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.2, 5.1 und 5.2 dargestellt.</p>
<p><i>Fehlende Information:</i></p> <p>Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation enthält klare Anweisungen über die korrekte Anwendung von Ticagrelor.</p> <p>Es sind keine Daten über die Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen verfügbar (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).</p> <p>Untersuchungen bei Tieren haben nachgewiesen, dass Ticagrelor in der Muttermilch ausgeschieden wird.</p> <p>Ticagrelor wird nicht für die Behandlung bei schwangeren oder stillenden Frauen empfohlen.</p>
<p><i>Weitere wichtige Informationen:</i></p> <p>Off-label use</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Die Fachinformation enthält klare Anweisungen über die Indikation und die Patientengruppen, in denen Ticagrelor für die Anwendung zugelassen ist(1,1).</p>
<p><i>Weitere:</i></p>	<p>Die Verschreibungsinformation und die Gebrauchsinformation verdeutlichen die Relevanz der korrekten Behandlung und</p>

Patienten mit mangelnder Therapietreue	Therapieadhärenz entsprechend der ärztlichen Verschreibung (1,2)
---	--

Abbildung 10: Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-Risk-Management-Plan

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt keine weiteren Anforderungen an die qualitätsgesicherten Anwendung, die über die oben genannten Maßnahmen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben für die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre beschränkt. Weiterhin offene Punkte konnten durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt werden. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

3.4.1

Aktuelle Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden aus Fachinformationen, der Gebrauchsinformation und dem European Public Assessment Report (EPAR) ermittelt, die über den Fachinfoservice (www.fachinfo.de) und die European Medicines Agency (EMA) bezogen öffentlich zugänglich sind.

3.4.2

k.A.

3.4.3

Informationen zum Risk-Management-Plan sind dem EPAR zu entnehmen, der auf der Website der EMA öffentlich zugänglich ist. Ergänzungen wurden der Fachinformation, aus dem Fachinfoservice (www.fachinfo.de) entnommen.

3.4.4

k.A.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

(1) AstraZeneca. Fachinformation Brilique. 2011; Available at: www.fachinfo.de. Accessed 06/01, 2011.

(2) AstraZeneca. Gebrauchsinformation Brilique. 2010; Available at: http://www.astrazeneca.at/_mshost3010347/resources/media/9193617/12165490. Accessed 08/06, 2011.

(3) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Brilique. 2010; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001241/WC500100492.pdf. Accessed 06/01, 2011.