



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. September 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ticagrelor (Brilique®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 18. Februar 2016 hat Ticagrelor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Brilique[®], gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. März 2016, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ticagrelor mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ticagrelor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ticagrelor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ticagrelor (Brilique®) vom 18. Februar 2016 gemäß Fachinformation

Brilique®, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses, ist:

- eine ASS-Monotherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Laut Zulassungsstatus kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet innerhalb der Thrombozytenaggregationshemmer ASS oder Clopidogrel (bei erwachsenen Patienten mit wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegendem Herzinfarkt) in Betracht. Die weiteren Arzneimittel zur antithrombotischen Behandlung sind gemäß Fachinformation in der akuten Phase des Myokardinfarktes einzusetzen und die Behandlung auf Basis evidenzbasierter Therapieempfehlungen ggf. über einen Zeitraum von maximal zwölf Monaten fortzuführen (Thrombozytenaggregationshemmer) oder unter dem Begriff Standardtherapie subsumiert (insbesondere Statine, ACE-Hemmer und Betablocker).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für den Wirkstoff ASS regelt die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht der verordnungsfähigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel)) die Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss: Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) ist als Thrombozytenaggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen verordnungsfähig.

Unbenommen einer Verordnungsfähigkeit bis zu 300 mg wird der niedrig dosierte Einsatz von ASS (75 bis 175 mg/Dosiseinheit) ebenfalls als adäquat eingestuft.

Des Weiteren besteht für den Wirkstoff Clopidogrel eine Verordnungseinschränkung (AM-RL Anlage III Nr. 21): Clopidogrel ist als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit ausgeschlossen. Hiervon ausgenommen ist unter anderem eine Verordnung für Patienten mit ASS-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Unter Berücksichtigung der Zulassung von Clopidogrel - nur bei Patienten mit wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegendem Herzinfarkt - sowie der Verordnungseinschränkung auf Patienten mit ASS-Unverträglichkeit kann Clopidogrel für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ticagrelor in Kombination mit ASS nicht als Standardtherapie angesehen werden. Auf Basis der vorhandenen Evidenz wurde daher eine ASS-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Neben den unter 1. genannten Thrombozytenaggregationshemmern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird unter einer Standardtherapie die weitere Basistherapie des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung der ggf. vorliegenden Komorbiditäten voraus-

gesetzt, insbesondere der Einsatz von Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern. Des Weiteren wird eine angemessene Lebensführung (einschließlich Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperliches Training) vorausgesetzt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ticagrelor wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ticagrelor wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54 Studie vorgelegt.

Bei der PEGASUS-TIMI 54 Studie handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen, die multizentrisch in Nord- und Lateinamerika, West- und Osteuropa, Asien sowie in Australien und Südafrika durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 50 Jahre alt waren und bei denen innerhalb der letzten 1 bis 3 Jahre vor Randomisierung ein Myokardinfarkt aufgetreten ist. Zudem sollten die Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit ASS erhalten und gut vertragen haben sowie mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: Alter \geq 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, 2. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK, chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme Ticagrelor 60 mg (N=7045), Ticagrelor 90 mg (N=7050) und Placebo (N=7067) randomisiert. In allen Behandlungsarmen erhielten die Patienten als unverblindete Basistherapie ASS mit einer Dosierung von 75 bis 150 mg/Tag. Da sich die Nutzenbewertung auf die Ticagrelor-Dosis von 60 mg bezieht, wird nachfolgend ausschließlich dieser Ticagrelor-Arm betrachtet.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 1360 Ereignissen im primären Endpunkt, einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall bei einer Mindestbehandlungsdauer bei Studienende für alle Patienten von 12 Monaten. Die sekundären Endpunkte umfassten u. a. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), instabile Angina Pectoris, Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), transitorische ischämische Attacke (TIA), Gesundheitszustand, Blutungen verschiedener Schweregrade und weitere unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg kann gemäß Zulassung nach einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder direkt im Anschluss bzw. innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Aufgrund dieser Zulassung wird durch den pharmazeutischen Unternehmer nur ein Teil der Population der Studie PEGASUS-TIMI 54 als relevant identifiziert und im Folgenden als relevante Teilpopulation bezeichnet. Diese umfasst im Ticagrelor-Arm 5388 Patienten und im Placebo-Arm 5391 Patienten. Es ist anzumerken, dass in dieser durch den pharmazeutischen Unternehmer definierten relevanten Teilpopulation für ca. 20 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurückliegt.

Die Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt und mit einem Anteil von ca. 75 % überwiegend männlich. Es erhielten über 90 % der Patienten der relevanten Teilpopulation eine Begleitbehandlung mit Statinen und jeweils mehr als 80 % wurden mit Betablockern oder ACE-Hemmern / Angiotensin (AT)1-Antagonisten behandelt. In beiden Behandlungsarmen war im Studienverlauf bei Indikation zur Behandlung mit dem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitor Clopidogrel eine zeitweilige Umstellung der Studienmedikation unter Aufrechterhaltung der Verblindung erlaubt. Patienten im Ticagrelor-Arm erhielten in diesem Fall eine Dosierung von 90 mg anstelle von 60 mg Ticagrelor und Patienten im Placebo-Arm wurde Clopidogrel verabreicht (ca. 4 % je Behandlungsarm in der Gesamtpopulation).

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (HR: 0,80, 95%-KI [0,67; 0,96], $p = 0,018$) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Dieser ist hauptsächlich durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,71, 95%-KI [0,56; 0,90], $p = 0,004$) bedingt. Die absoluten Effekte auf die Gesamtmortalität (4,4 % vs. 5,4 %) sowie die kardiovaskuläre Mortalität (2,6 % vs. 3,6 %) sind als gering einzustufen. Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI vor. Für Patienten mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS zeigt. In der vorliegenden Indikation ist zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine medizinische Rationale bekannt für einen Vorteil in der Therapie mit Ticagrelor für die Patientenpopulation mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Aufgrund der zudem widersprüchlichen Effektmodifikation durch das Merkmal BMI in weiteren, der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkten der Kategorie Morbidität bleibt für die Aussagen zum Zusatznutzen die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI unberücksichtigt.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein geringer Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Morbidität

Kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (HR: 0,80, 95%-KI [0,70; 0,91], $p = 0,001$), welcher einen geringen Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS begründet.

Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS (HR: 0,83, 95%-KI [0,70; 0,99], $p = 0,041$). Der Zusatznutzen von Ticagrelor für den vorliegenden Endpunkt ist ebenfalls als gering einzuschätzen.

Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)

Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor: Für Patienten < 65 Jahre (HR: 0,48, 95%-KI [0,28; 0,81], $p = 0,006$; Interaktion: 0,055) zeigt sich ein Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, während für Patienten ≥ 65 Jahre kein Unterschied von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt werden konnte. Insgesamt wird jedoch die Aussagesicherheit der Subgruppenergebnisse als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten.

Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wird daher auf der Grundlage der gesamten relevanten Teilpopulation bewertet und somit als nicht belegt angesehen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Erhebung mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist der Zusatznutzen von Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Bewertung wird die Auswertung betrachtet, die alle Werte umfasst, die zum jeweiligen Behandlungsende der Patienten erhoben wurden („End of Treatment“). Dieses Vorgehen entspricht einer Anwendung des Last Observation Carried Forward (LOCF)-Prinzips. Die Ergebnisse zu einzelnen Zeitpunkten sind nicht sinnvoll interpretierbar, weil sie nur diejenigen Patienten betrachten, die zu der entsprechenden Studienvsitede untersucht wurden (z. B. nur ca. 64 % der Patienten zu Monat 30, 20 % der Patienten zu Monat 36).

Instabile Angina Pectoris; TIA

Für die Endpunkte *Instabile Angina Pectoris* sowie *TIA* wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den Endpunkt Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (alle relevanten Blutungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,55, 95%-KI [2,22; 2,93], $p < 0,001$). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,46, 95%-KI [1,82; 3,32], $p < 0,001$). Darüber hinaus liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Mehrgefäß-KHK vor. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Mehrgefäß-KHK jeweils ein höherer Schaden für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie) festgestellt wurde, hat diese Effektmodifikation keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den Endpunkt Klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,66, 95%-KI

[2,28; 3,11], $p < 0,001$). Es ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS-Monotherapie).

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS (RR 2,42, 95%-KI [2,13; 2,75], $p < 0,001$). Es lässt sich damit für Dyspnoe ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

SUE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)

Für den Endpunkt SUE, sowohl inklusive als auch exklusive Blutungen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UE (inkl. Blutungen, exkl. Blutungen)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE inklusive Blutungen sowie exklusive Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS (Abbruch wegen UE inklusive Blutungen: RR 1,94, 95%-KI [1,73; 2,16], $p < 0,001$; Abbruch wegen UE exklusive Blutungen: RR 1,62, 95%-KI [1,43; 1,84], $p < 0,001$). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt (jeweils inklusive sowie exklusive Blutungen) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für Ticagrelor in Kombination mit ASS.

Die PEGASUS-TIMI 54 Studie ergab für die Ticagrelor-Dosierung von 90 mg ein signifikant erhöhtes Auftreten von Todesfällen durch maligne Erkrankungen, während für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Dosierung von 60 mg zwar numerisch leicht erhöhte Werte vorlagen, diese jedoch keine statistische Signifikanz erreichten (s. *EPAR*, S. 53²).

Vor dem Hintergrund, dass Ticagrelor 60 mg in der vorliegenden Indikation entsprechend der Fachinformation als Langzeittherapie, über die durch die Studiendauer abgebildete Behandlungsdauer von 3 Jahren hinaus, Anwendung finden kann, werden Langzeitdaten benötigt, um eine Aussage zur Therapiesicherheit im Rahmen einer Langzeittherapie treffen zu können.

Gesamtbewertung

In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Ticagrelor in Kombination mit ASS, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, v.a. durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteilen in der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sowie für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Nachteile werden in der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere Blutungen abgeleitet. Die Betrachtung der zugrunde liegenden Ereignisse bei diesem Endpunkt zeigt, dass die Effekte jedoch maßgeblich durch lebensbedrohliche / tödliche Ereignisse bedingt sind, die zum Teil bereits im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet werden. Des Weiteren zeigen die Endpunkte Dyspnoe sowie Abbruch wegen UE der Kategorie nicht schwerwiegende

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001241/WC500203874.pdf

Nebenwirkungen einen höheren Schaden von Ticagrelor in Kombination mit ASS. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte, insbesondere beim Endpunkt Gesamtmortalität, nicht gänzlich infrage.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verringerung der Mortalität erreicht wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte für die Daten zur Verfügung standen, mit Ausnahme der Erhebung des Gesundheitszustandes mittels des EQ-5D VAS, als niedrig eingestuft.

Die Therapie mit Ticagrelor in Kombination mit ASS kann gemäß Zulassung bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Für die durch den pharmazeutischen Unternehmer definierte relevante Teilpopulation der PEGASUS-TIMI 54 Studie liegt für 19,5 % der Patienten die Diagnose des Myokardinfarkts länger als 2 Jahre zurück. Es bleibt unklar, ob bei diesen Patienten eine im direkten Anschluss an den Myokardinfarkt begonnene Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor die laut Fachinformation empfohlene Dauer von 12 Monaten überschritten hat. Dies könnte in einer Verzerrung der Studienergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen, zugunsten von Ticagrelor in Kombination mit ASS resultieren, da Patienten, bei denen die Therapie mit einem ADP-Rezeptorinhibitor über den laut Fachinformation empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten hinaus weiter fortgesetzt wurde, eine gute Verträglichkeit gegenüber dieser Substanzklasse gezeigt haben müssen.

Zudem wurden keine Daten für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung. Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.

Fazit:

In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer ASS-Monotherapie, ergibt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Da keine ausreichend differenzierten öffentlich verfügbaren epidemiologischen Angaben für die Zielpopulation von Ticagrelor vorlagen, wurde die Größe der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer auf Basis von Krankenkassendaten ermittelt. Der G-BA

berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientendaten, die jedoch insbesondere aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind und tendenziell eine Unterschätzung darstellen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brilique® (Wirkstoff: Ticagrelor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. August 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen pro Jahr nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für den Wirkstoff ASS der Festbetrag zugrunde gelegt. Der Wirkstoff unterliegt den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Ticagrelor wird im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt dosiert: 60 mg 2-mal täglich. Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75 bis 150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist.

Für ASS wird zur Reinfarktprophylaxe eine Tagesdosis von 300 mg ASS empfohlen. Eine Verordnungsfähigkeit von ASS bis 300 mg/Dosiseinheit ist als Thrombozytenaggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen gegeben. Unbenommen einer Verordnungsfähigkeit bis zu 300 mg wird der niedrig dosierte Einsatz von ASS (75 bis 175 mg/Tag) ebenfalls als adäquat eingestuft, sodass sich für eine ASS-Monotherapie eine Dosisspanne von 75 bis 300 mg/Tag ergibt.

Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten wurden der Lauer-Steuer entnommen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ticagrelor	kontinuierlich, 2 x täglich	365
+ ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
ASS	kontinuierlich, 1 x täglich	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/Tag	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ticagrelor	60 mg	120 mg	168	730
+ ASS	75 mg, 100 mg	75 - 150 mg	100	365 - 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ASS	75 mg, 100 mg, 300 mg	75 - 300 mg	100	365 - 730 ³

³ Bei einer Tagesdosis von 75 mg, 100 mg bzw. 300 mg wird jeweils 1 Tablette tgl. eingenommen, 2 Tabletten tgl. werden bei den Tagesdosen 150 mg (2 x 75 mg) und 175 mg (75 + 100 mg) eingenommen.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ticagrelor (60 mg)	223,39 €	209,86 € [1,77 € ⁴ ; 11,76 € ⁵]
+ ASS (75 mg)	3,08 € ⁶	2,76 € [0,15 € ⁴ , 0,13 € ⁵]
+ ASS (100 mg)	3,38 € ⁶	3,08 € [0,16 € ⁴ , 0,14 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
ASS (75 mg)	3,08 € ⁶	2,76 € [0,15 € ⁴ , 0,13 € ⁵]
ASS (100 mg)	3,38 € ⁶	3,06 € [0,17 € ⁴ , 0,15 € ⁵]
ASS (300 mg)	4,91 € ⁶	4,38 € [0,25 € ⁴ , 0,21 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der 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 bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

⁶ Festbetrag

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 17. März 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ticagrelor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. März 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ticagrelor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2016 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. August 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2016 30. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------------	---

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken