

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ticagrelor (Brilique[®] 60 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.03.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Glossar	6
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Zusatznutzen auf Endpunktebene	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Akutes Koronarsyndrom (<i>Acute Coronary Syndrome</i>)
ADP	Adenosindiphosphat
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
COX-1	Cyclooxygenase-1
CPTP	Cyclopentyltriazolopyrimidine
CV	Kardiovaskulär
DAPT	Duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie (<i>Dual Anti-Platelet Therapy</i>)
EPAR	Öffentlicher Europäischer Beurteilungsbericht (<i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	EuroQol-5D
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICH	Intrakranielle Blutung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MI	Myokardinfarkt
PEGASUS	Prävention mit Ticagrelor von weiteren thrombotischen Ereignissen bei Hochrisiko-Patienten mit einem vorangegangenen akuten Koronarsyndrom (<i>PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome</i>)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolyse bei Myokardinfarkt (<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>)
TRAP	Thrombinrezeptoraktivierendes Peptid
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Glossar

Bezeichnung	Bedeutung
Frühe Sekundärprävention	Sekundärpräventive Maßnahmen innerhalb des ersten Jahres nach einem Myokardinfarkt
Erweiterte Sekundärprävention	Sekundärpräventive Maßnahmen nach Beendigung der frühen Sekundärprävention
Langfristige Sekundärprävention	Langfristig durchgeführte sekundärpräventive Maßnahmen
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	Kurzform für die ausführliche Formulierung des in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiets: Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Brilique® 60 mg): „... wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1) erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden.“ (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Brilique® 60 mg)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Mitglied der Geschäftsleitung Bereich Markt und Erstattung
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ticagrelor
Handelsname:	Brilique® 60 mg Filmtabletten
ATC-Code:	B01AC24

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

Ticagrelor

Ticagrelor ist der erste TAH einer neuen Substanzklasse, der CPTP. Als oral wirksamer, reversibel bindender P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor hemmt Ticagrelor die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation. ADP ist der natürliche Ligand des P2Y₁₂-Rezeptors, der bspw. nach Kontakt der Thrombozyten mit verletzten Gefäßwänden aus Thrombozyten freigesetzt wird.

Andere Arzneimittel

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS basiert auf einer Hemmung der COX-1 durch Acetylierung. Dies stellt einen grundlegend anderen Wirkmechanismus im Vergleich zu Ticagrelor dar.

Der TAH **Clopidogrel** inhibiert den P2Y₁₂-Rezeptor durch Blockade der ADP-Bindung an den P2Y₁₂-Rezeptor und verhindert dadurch die ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein-GP-IIb/IIIa-Komplexes. Clopidogrel wirkt am gleichen Rezeptor wie Ticagrelor als Antagonist, seine Wirkung ist aber irreversibel. Als Prodrug muss Clopidogrel im Körper biologisch aktiviert werden, wodurch der Effekt individuell variiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) hemmen die Funktion von Vitamin-K bei der Synthese von Gerinnungsfaktoren. Betroffen sind die Faktoren II, VII, IX und X sowie die Proteine C und S. Die Thrombozytenfunktion wird dabei nicht beeinflusst.

Der direkte Faktor Xa-Inhibitor **Rivaroxaban** unterbricht die intrinsische und extrinsische Blutgerinnungskaskade und hemmt die Bildung von Thrombin. Es konnte kein Einfluss auf die Thrombozyten gezeigt werden.

Der Thrombinrezeptorantagonist **Vorapaxar** hemmt die Thrombin- und TRAP-induzierte Thrombozytenaggregation. Die über bspw. ADP, Kollagen oder Thromboxanmimetika induzierte Thrombozytenaggregation, beeinflusst Vorapaxar nicht.

Vorapaxar ist in der EU zugelassen, in Deutschland aber bisher nicht verfügbar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>„4.1 Anwendungsgebiete 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).</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung Dosierung Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75-150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist. [...] <i>Myokardinfarkt in der Vorgeschichte</i> Brilique 60 mg 2-mal täglich ist die empfohlene Dosierung, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1) erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Brilique, liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen. [...]</p> <p><u>Relevante Angaben des Abschnitts 5.1 der Fachinformation:</u> „Risikofaktoren für eine Atherothrombose: Alter \geq 65, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, zweiter vorangegangener MI, Vorliegen von Mehrgefäß-KHK oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung“</p>	18. Februar 2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Brilique[®] 60 mg ist in keinem weiteren Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen. Es gibt jedoch eine weitere Stärke, Brilique[®] 90 mg, die in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen ist:</p> <p>„Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS)“.</p> <p>Dieses Nutzendossier bezieht sich jedoch ausschließlich auf Brilique[®] 60 mg.</p>	03. Dezember 2010

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	niedrigdosierte ASS-Monotherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Die zVT für Ticagrelor 60 mg/ASS ergibt sich gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO wie folgt:

Aus der Gruppe der TAH sind im AWG ASS und Clopidogrel als Monotherapien zugelassen. Diese TAH werden wie Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Folgeereignisse eingesetzt und kommen als zVT in Betracht (für weitere Wirkstoffe s. Modul 3).

Für ASS stellte der G-BA den patientenrelevanten Nutzen bereits fest. Clopidogrel darf gemäß AM-RL/Anlage III zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in der langfristigen Sekundärprävention nach MI nur bei ASS-Unverträglichkeit und fehlenden wirtschaftlicheren Therapiealternativen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Aufgrund des erwiesenen Nutzens von ASS und dem positiven Nutzen-Risiko-Profil einer niedrigen ASS-Dosierung in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse empfehlen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

alle relevanten nationalen und internationalen Fachgesellschaften in ihren Leitlinien niedrigdosierte ASS als derzeitige Standardtherapie.

Somit ergibt sich als zVT eine niedrigdosierte ASS-Monotherapie. Dies entspricht der vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. November 2014 (Vorgangsnummer 2014-B-093) festgehaltenen zVT:

„Die [zVT] für Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1-3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln, ist eine [...] ASS-Monotherapie“.

Der niedrigdosierte Einsatz von i.d.R. 75 bis 175 mg ASS wurde als adäquat eingestuft.

Bei der in diesem Nutzendossier relevanten Zulassungspopulation handelt es sich um eine Teilpopulation der im Beratungsgespräch adressierten Gesamtpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie. Eine Grundvoraussetzung für die Festlegung der o.g. zVT seitens des G-BA war ein Therapiebeginn > 1 Jahr nach dem MI. Dies ist im betrachteten AWG der Fall.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Tabelle 1-8 stellt die Ergebnisse in der zulassungskonformen Population der PEGASUS-TIMI 54-Studie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkt	Ticagrelor 60 mg/ASS vs. ASS-Monotherapie (zVT) (Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert)
Mortalität	
Gesamtmortalität	HR 0,80 [0,67; 0,96] p=0,018
CV-Tod	HR 0,71 [0,56; 0,90] p=0,004
KHK-Tod	HR 0,72 [0,53; 0,97] p=0,028
Morbidität	
MI	HR 0,83 [0,70; 0,99] p=0,041
Schlaganfall	HR 0,74 [0,55; 1,01] p=0,058
Instabile Angina pectoris	HR 1,10 [0,66; 1,82] p=0,714
TIA	HR 0,66 [0,30; 1,48] p=0,315
Dringende Koronarrevaskularisation	HR 0,81 [0,56; 1,19] p=0,282
Stentthrombose	HR 0,77 [0,49; 1,21] p=0,256
CV-Tod, MI oder Schlaganfall	HR 0,80 [0,70; 0,91] p=0,001
EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)	Keine Unterschiede
Nebenwirkungen	
UE	RR 1,09 [1,06; 1,12] p<0,001
SUE	RR 1,00 [0,93; 1,08] p=0,963
Therapieabbruch aufgrund UE	RR 1,94 [1,73; 2,16] p<0,001
Blutungen	
Schwere Blutung (TIMI)	HR 2,36 [1,65; 3,39] p<0,001
Fatal	HR 0,88 [0,37; 2,13] p=0,783
ICH	HR 1,38 [0,74; 2,55] p=0,309
Andere schwere Blutung (TIMI)	HR 3,87 [2,33; 6,43] p<0,001
Schwere oder leichte Blutung (TIMI)	HR 2,62 [1,93; 3,56] p<0,001
Dyspnoe	RR 2,42 [2,13; 2,75] p<0,001
Gicht	RR 1,42 [1,01; 2,00] p=0,044
Bradyarrhythmie	RR 1,21 [0,90; 1,62] p=0,199
Fett markiert: statistisch signifikant	

Mortalität

Ticagrelor 60 mg/ASS senkte die Gesamtmortalität im Vergleich zur zVT (niedrigdosierte ASS-Monotherapie) relativ um 20 % (HR 0,80 [0,67; 0,96]; absolut: 1 %; 4,4 % versus 5,4 %). Die krankheitsspezifische CV-Mortalität konnte versus zVT relativ um 29 % (HR 0,71 [0,56; 0,90]; absolut: 1 %; 2,6 % versus 3,6 %) gesenkt werden, die KHK-bezogene

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mortalität um 28 % (HR 0,72 [0,53; 0,97]; absolut: 0,5 %; 1,6 % versus 2,1 %). Der Überlebensvorteil unter Ticagrelor 60 mg/ASS versus zVT vergrößerte sich mit zunehmender Behandlungsdauer.

Morbidität

Ticagrelor 60 mg/ASS senkte das Myokardinfarkttrisiko versus zVT um 17 % (HR 0,83 [0,70; 0,99]; absolut: 0,8 %; 4,8 % versus 5,6 %). Ticagrelor 60 mg/ASS reduzierte das Risiko für ein schwerwiegendes Ereignis des primären Kombinationsendpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall) im Vergleich zur zVT um 20 % (HR 0,80 [0,70; 0,91]; absolut: 1,7 %; 7,9 % versus 9,6 %). Die weiteren Morbiditätsparameter zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nebenwirkungen

Unter Ticagrelor 60 mg/ASS traten geringfügig mehr UE (RR 1,09 [1,06; 1,12]; $p < 0,001$) und mehr Therapieabbrüche aufgrund UE (RR 1,94 [1,73; 2,16]; $p < 0,001$) als unter zVT auf. SUE waren mit Ticagrelor 60 mg/ASS und zVT vergleichbar häufig (RR 1,00 [0,93; 1,08]; $p = 0,963$). Analysen der Inzidenzdichte für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE bestätigten diese Ergebnisse.

Blutungen waren unter Ticagrelor 60 mg/ASS häufiger als unter zVT („Schwere Blutung (TIMI)“: HR 2,36 [1,65; 3,39]; $p < 0,001$; „Schwere oder leichte Blutung (TIMI)“: HR 2,62 [1,93; 3,56]; $p < 0,001$). Es gab keine Unterschiede bei tödlichen und ICH-Blutungen.

Häufiger als unter zVT waren mit Ticagrelor 60 mg/ASS Dyspnoen (RR 2,42 [2,13; 2,75]; $p < 0,001$) und Gicht-assoziierte UE (RR 1,42 [1,01; 2,00]; $p = 0,044$). Bradyarrhythmie-UE waren unter Ticagrelor 60 mg/ASS und unter zVT vergleichbar häufig (RR 1,21 [0,90; 1,62]; $p = 0,199$).

Subgruppen

In dieser Nutzenbewertung werden umfangreiche Subgruppenanalysen präsentiert. Aus den Ergebnissen lassen sich keine spezifischen Effekte in Subgruppen ableiten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen zum ZN gelten für alle Patientensubgruppen gleichermaßen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Diese Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten, doppelblinden PEGASUS-TIMI 54-Studie (Evidenzstufe 1b) mit 1.161 Zentren in 31 Ländern und mehr als 10.000 Patienten (Zulassungspopulation). Die mediane Beobachtungsdauer betrug ca. 33 Monate. Die Studie entspricht den Anforderungen an Studien bei chronischen Erkrankungen und ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Aufgrund der besonderen Qualität und Größe der Studie können Belege für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ticagrelor 60 mg/ASS ggü. zVT abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusatznutzen auf Endpunktebene

Endpunkt	Ticagrelor 60 mg/ASS vs. ASS-Monotherapie (zVT) (Effektschätzer [95 %-KI])	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) (Aussagesicherheit: Beleg)
Mortalität		
Gesamtmortalität	HR 0,80 [0,67; 0,96]	Erheblicher ZN
CV-Tod	HR 0,71 [0,56; 0,90]	
KHK-Tod	HR 0,72 [0,53; 0,97]	
Morbidität		
MI	HR 0,83 [0,70; 0,99]	Beträchtlicher ZN
Schlaganfall	HR 0,74 [0,55; 1,01]	Kein ZN
Instabile Angina pectoris	HR 1,10 [0,66; 1,82]	Kein ZN
TIA	HR 0,66 [0,30; 1,48]	Kein ZN
Dringende Koronarrevaskularisation	HR 0,81 [0,56; 1,19]	Kein ZN
Stentthrombose	HR 0,77 [0,49; 1,21]	Kein ZN
CV-Tod, MI oder Schlaganfall	HR 0,80 [0,70; 0,91]	Beträchtlicher ZN
EQ-5D VAS (Zusatzanalyse)	Keine Unterschiede	-
Nebenwirkungen		
UE	RR 1,09 [1,06; 1,12]	Kein höheres Risiko
SUE	RR 1,00 [0,93; 1,08]	Kein höheres Risiko
Therapieabbruch aufgrund UE	RR 1,94 [1,73; 2,16]	Höheres Risiko (Ausmaß gering)
Blutungen		Höheres Risiko (Ausmaß gering)
Schwere Blutung (TIMI)	HR 2,36 [1,65; 3,39]	
Fatal	HR 0,88 [0,37; 2,13]	
ICH	HR 1,38 [0,74; 2,55]	
Andere schwere Blutung (TIMI)	HR 3,87 [2,33; 6,43]	
Schwere oder leichte Blutung (TIMI)	HR 2,62 [1,93; 3,56]	
Dyspnoe	RR 2,42 [2,13; 2,75]	Höheres Risiko (Ausmaß gering)
Gicht	RR 1,42 [1,01; 2,00]	Kein höheres Risiko
Bradyarrhythmie	RR 1,21 [0,90; 1,62]	Kein höheres Risiko

Mortalität

Die Mortalität ist der wichtigste patientenrelevante Endpunkt. Infolgedessen ist die Reduktion der Mortalität das bedeutsamste und am stärksten zu gewichtende Therapieziel. Ticagrelor 60 mg/ASS senkte die Gesamtmortalität ggü. zVT absolut um 1 % und relativ um 20 % (HR: 0,80 [0,67; 0,96]). Das entspricht - bezogen auf die GKV-Zielpopulation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(ca. 100.000 Patienten/Jahr) - der Vermeidung von 1.000 Sterbefällen innerhalb von 3 Jahren im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie.

Der Mortalitäts-Effekt beruht auf der Reduktion der krankheitsspezifischen CV- und KHK-Mortalität. Die CV-Mortalität wurde um 29 % (HR: 0,71 [0,56; 0,90]) reduziert, die KHK-Mortalität um 28 % (HR: 0,72 [0,53; 0,97]). Ticagrelor 60 mg/ASS zeigte bei allen drei Mortalitätsendpunkten konsistent deutliche Vorteile, die sich mit zunehmender Behandlungsdauer vergrößerten. Dies spricht für einen nachhaltigen Effekt.

In Anbetracht des Schweregrads der manifestierten atherosklerotischen Erkrankung bei der hier adressierten Hochrisiko-Population stellt die über die gesamte 3-jährige Studiendauer anhaltende Mortalitätsreduktion und die sich kontinuierlich vergrößernde Differenz zwischen den Behandlungsarmen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit einen **erheblichen Zusatznutzen** von Ticagrelor 60 mg/ASS ggü. der Standardtherapie (ASS-Monotherapie) dar. Die Senkung der krankheitsspezifischen CV- und KHK-Mortalität überträgt sich in vollem Ausmaß auf die Gesamtmortalität (keine Mortalitätszunahme aus anderen Ursachen).

Morbidität

Ticagrelor 60 mg/ASS senkte das Risiko für Myokardinfarkte relativ um 17 % (HR: 0,83 [0,70; 0,99]) und das Risiko für den Kombinationsendpunkt „CV-Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall“ um 20 % (HR: 0,80 [0,70; 0,91]).

Myokardinfarkte sind für die Betroffenen schwerwiegende, akut lebensbedrohliche Ereignisse, die mit hoher Mortalität und hoher CV-Folgeereignisrate assoziiert sind. Typischerweise gehen sie mit schwerer Symptomatik (retrosternales Druckgefühl mit thorakalem Schmerz, Angst, Schwäche, Vernichtungsgefühle bis zur Bewusstlosigkeit) einher. Eine weitere mögliche Folge stellt die Entwicklung einer Herzinsuffizienz dar.

Die mit Ticagrelor 60 mg/ASS erzielte Reduktion des Risikos für Myokardinfarkte und Kombinationsendpunkts-Ereignisse stellt daher eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (Abschwächung schwerwiegender Symptome) und damit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ticagrelor 60 mg/ASS vs. zVT dar.

Nebenwirkungen

UE traten mit DAPT (Ticagrelor 60 mg/ASS) erwartungsgemäß etwas häufiger auf als unter ASS-Monotherapie (RR: 1,09 [1,06; 1,12]). Da die Effektstärke mit Blick auf die AM-NutzenV jedoch nur geringfügig ist und der Endpunkt als nicht schwerwiegend eingestuft wird, lässt sich **kein höheres Risiko** für UE insgesamt ableiten. Außerdem waren nicht alle UE patientenrelevant (z.B. Laborwertveränderungen). Die SUE-Häufigkeit unterschied sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen Ticagrelor 60 mg/ASS und zVT nicht (RR: 1,00 [0,93; 1,08]). Das schwerwiegendste unerwünschte Ereignis, die Mortalität, wurde sogar statistisch signifikant reduziert.

Therapieabbrüche aufgrund UE waren mit Ticagrelor 60 mg/ASS häufiger (RR: 1,94 [1,73; 2,16]). Den Schweregrad der UE, die unter Ticagrelor 60 mg/ASS zum Therapieabbruch führten, stuften die Studienärzte hauptsächlich als mild (37 %) oder moderat (53 %) ein. Aufgrund der gemäß AM-NutzenV nicht schwerwiegenden Natur dieses Endpunktes wird das Ausmaß des **höheren Risikos**, die Behandlung vorzeitig wegen UE abubrechen, als **gering** eingestuft.

Die DAPT mit Ticagrelor 60 mg/ASS war mit mehr Blutungen assoziiert als ASS-Monotherapie („Schwere Blutung (TIMI)“: HR 2,36 [1,65; 3,39]). Blutungen mit besonders schwerem Ausgang (fatale und intrakranielle Blutungen) traten mit Ticagrelor 60 mg/ASS und der zVT jedoch vergleichbar selten auf. Zudem führte die höhere Zahl von Blutungen zu keiner höheren SUE-Gesamtrate, die meisten schweren Blutungen waren gut beherrsch- und behandelbar (z.B. gastrointestinale Blutungen, die die häufigste Lokalisation bei den schweren Blutungen (TIMI) darstellten) und die Mehrzahl der Patienten setzte die Studienbehandlung nach einer schweren Blutung (TIMI) fort.

Wegen des grundsätzlich schwerwiegenden Charakters schwerer Blutungen (TIMI) und der Effektstärke wird das höhere Risiko zunächst als beträchtlich eingestuft. Allerdings liegt kein höheres Risiko für ein tödliches Outcome oder irreversible Schäden vor. Schwere Blutungen waren insgesamt selten, meist gut beherrsch- und behandelbar und führten zu keiner höheren SUE-Gesamtrate. Da die FI außerdem konkrete Warnungen und Empfehlungen für die Behandlung enthält, wird das Ausmaß des **höheren Risikos** für die Patienten in der Gesamtabwägung als **gering** eingestuft.

Unter Ticagrelor 60 mg/ASS traten mehr Dyspnoen auf (RR: 2,42 [2,13; 2,75]). Die Dyspnoe-UE waren in der Regel benigne, von leichtem oder mittlerem Schweregrad und etwa 1/3 der aufgetretenen Dyspnoen standen in keinem kausalen Zusammenhang mit Ticagrelor 60 mg/ASS. Folglich wird Dyspnoe mit Blick auf die AM-NutzenV als nicht schwerwiegende Nebenwirkung klassifiziert und das Ausmaß des **höheren Risikos**, eine Dyspnoe zu erleiden, auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse als **gering** eingestuft.

Gicht-UE traten unter Ticagrelor 60 mg/ASS etwas häufiger auf (RR: 1,42 [1,01; 2,00]), waren insgesamt aber selten (1,5 % bzw. 1 %). Die Symptome waren fast immer nicht schwerwiegend und die Effektstärke kann als geringfügig eingestuft werden. Daher lässt sich gemäß AM-NutzenV **kein erhöhtes Gicht-Risiko** ableiten.

Subgruppen

Die Subgruppenanalysen zeigten keine einheitlichen oder konsistenten Effekte. Spezifische Effekte in Subgruppen lassen sich nicht ableiten.

Fazit

Aufgrund der Schwere der manifesten atherosklerotischen Erkrankung der hier adressierten Hochrisiko-Population mit sehr hohem Risiko für schwerwiegende CV-Folgeereignisse ergibt die Gesamtabwägung von Nutzen und Risiken eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ticagrelor 60 mg/ASS ggü. zVT. Der ZN basiert auf der nachhaltigen und deutlichen Reduktion der allgemeinen und krankheitsspezifischen (CV- und KHK-) Mortalität sowie der Vermeidung von MI. Die klinische Relevanz der erheblichen, robusten und konsistenten Wirksamkeitseffekte von Ticagrelor 60 mg/ASS überwiegt die potenziellen Risiken durch UE (Therapieabbrüche aufgrund UE, Blutungen, Dyspnoe), die i.d.R. gut beherrsch- und behandelbar und in der FI durch Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen konkret adressiert sind, deutlich.

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

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

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

Die Patientengruppen, die von Brilique® 60 mg am besten profitieren, werden gemäß Zulassung durch den Zeitpunkt der Therapieinitiierung sowie einer besonderen Risikokonstellation definiert.

Die Zielpopulation für Brilique® 60 mg besteht gemäß Abschnitt 4.1 der FI aus erwachsenen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. Eine Konkretisierung dieser Patientenpopulation hinsichtlich der Initiierung der Therapie erfolgt in Abschnitt 4.2 der FI: > 1 bis ≤ 2 Jahre nach MI oder ≤ 1 Jahr nach Absetzen der DAPT.

Im Rahmen der erweiterten Sekundärprävention sind die folgenden Risikofaktoren besonders relevant, um Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung atherothrombotischer Folgeereignisse zu erfassen. Diese entsprechen den Einschlusskriterien der PEGASUS-TIMI 54-Studie (siehe Abschnitt 5.1 der FI):

- Alter \geq 65 Jahre
- Medikationsbedürftiger Diabetes mellitus
- Zweiter vorangegangener MI
- Mehrgefäß-KHK
- Chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung.

Für diese Risikofaktoren liegt eine hinreichend gesicherte Evidenz für ein deutlich erhöhtes Risiko für atherothrombotische CV-Folgeereignisse – einschließlich eines erhöhten Mortalitätsrisikos – vor. Gemäß einer deutschen Patientenakten-Studie weisen rund 60 % der Patienten sogar mindestens zwei der o.g. Risikofaktoren auf. Dies untermauert, dass das Krankheitsgeschehen bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte überwiegend multifaktoriell beeinflusst wird. Weitere Risikofaktoren, wie z.B. Fettstoffwechselstörungen oder Hypertonie, sind in dieser Population so stark verbreitet, dass sie alleine für eine Risikostratifizierung im Rahmen der erweiterten Sekundärprävention im Vergleich zu den zuvor genannten Risikofaktoren von geringerer Bedeutung sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das Risiko schwerwiegender Folgeereignisse (CV Tod, MI, Schlaganfall) ist auch langfristig, d.h. > 1 Jahr nach einem MI, sehr hoch – ca. 1 von 5 Patienten erleidet innerhalb von 3 Jahren nach 1-jähriger ereignisfreier Zeit ein weiteres Ereignis. Nach dem ersten Jahr nach MI steigt die kumulative Inzidenzrate von CV-Ereignissen über die Zeit weiter linear an. Diese hohen Raten schwerwiegender Folgeereignisse wurden in mehreren nationalen und internationalen Studien nachgewiesen. Das langfristig hohe Risiko ist i.d.R. auf eine chronische atherosklerotische Grunderkrankung zurückzuführen, die in der Zielpopulation aufgrund der Risikofaktoren besonders schnell voranschreitet.

Der derzeitige Therapiestandard zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in der betrachteten Patientenpopulation ist der TAH ASS. Trotz des breit etablierten Einsatzes sekundärpräventiver Maßnahmen, v.a. ASS, bleibt das Risiko für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte weiterhin hoch: Im internationalen REACH-Register wurde – trotz Behandlung mit ASS, Statinen usw. – eine kumulative CV-Folgeereignisrate von 18 % (MI/Schlaganfall > 1 Jahr zurückliegend) beobachtet. Die Häufigkeit der Gesamtmortalität / CV-Todesfälle betrug im Beobachtungszeitraum 13,5 % / 8,8 %. Im AWG besteht somit ein therapeutischer Bedarf an effektiveren Therapien, um die allgemeine / krankheitsspezifische Mortalität und weitere schwerwiegende CV-Folgeereignisse zu reduzieren.

Die neu zugelassene DAPT mit Ticagrelor 60 mg (+ ASS) kann diesen Bedarf für die besonders gefährdete Patientenpopulation mit einem MI in der Vorgeschichte (> 1 Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses decken. Im Vergleich zu ASS-Monotherapie senkt Ticagrelor 60 mg/ASS die Gesamt-, CV- und KHK-Mortalität um 20, 29 und 28 % sowie das Risiko für weitere schwerwiegende CV-Folgeereignisse (MI 17 %) statistisch signifikant. Die therapieassoziierten Nebenwirkungen (z.B. Blutungen, Dyspnoe) sind im Gegensatz zu den verhinderten schwerwiegenden Ereignissen, die mit hohem Mortalitätsrisiko sowie hoher CV-Folgeereignisrate assoziiert sind, gut kontrollierbar und reversibel.

Die klinische Relevanz der Reduktion der (Gesamt- und krankheitsspezifischen) Mortalität und der Vermeidung schwerwiegender, zu irreversiblen Schäden führenden CV-Folgeereignisse durch Ticagrelor 60 mg/ASS überwiegt das erhöhte UE-Risiko im Vergleich zur alleinigen ASS-Therapie bei Weitem.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	104.357 - 106.500

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	Alle Patienten in der Zielpopulation	Beträchtlich	104.357 - 106.500

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	937,53 €- 962,17 €	97.837.818,21 €- 102.471.105,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
97.837.818,21 €- 102.471.105,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	Alle Patienten in der Zielpopulation	937,53 €- 962,17 €	97.837.818,21 €- 102.471.105,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
97.837.818,21 €- 102.471.105,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses	ASS	Alle Patienten in der Zielpopulation	24,64 €- 49,42 €	2.571.356,48 €- 5.263.230,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8 der FI)
- Aktive pathologische Blutung
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8 der FI)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der FI)
- 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 Abschnitt 4.5 der FI).

Weiterhin wird die Einnahme von Ticagrelor gemäß FI für folgende Patientengruppen nicht empfohlen:

- Dialysepatienten
- Patienten mit Harnsäurenephropathie
- Patienten, die Mutterkornalkaloide einnehmen
- Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Vorgeschichte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Bedingungen bzw. Einschränkungen für das Inverkehrbringen (Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt; regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte) sowie für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Aktivitäten und Maßnahmen gemäß RMP) sind, entsprechend den Angaben im EPAR, zu berücksichtigen.

Die im RMP veröffentlichten vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (Hinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation) sind umzusetzen.