

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ticagrelor (Brilique<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.03.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Glossar</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	24
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Pharmakologische Eigenschaften von Ticagrelor, ASS und Clopidogrel im Überblick.....	15
Tabelle 2-4: Pharmakologische Eigenschaften von Ticagrelor, Vitamin-K-Antagonisten, Rivaroxaban und Vorapaxar im Überblick .....	18
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	24

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Dualer Wirkmechanismus von Ticagrelor .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AC	Adenylatcyclase
ACS	Akutes Koronarsyndrom ( <i>Acute Coronary Syndrome</i> )
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosinriphosphat
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( <i>Area under the curve</i> )
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
C <sub>max</sub>	maximale Plasmakonzentration
COX	Cyclooxygenase
CPTP	Cyclopentyltriazolopyrimidin
CYP	Cytochrom P450
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung ( <i>Dual Anti-Platelet Therapy</i> )
ENT	Equilibrierende Nukleosid-Transporter
EU	Europäische Union
GP	Glykoprotein
h	Stunden
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung ( <i>Non-ST-Elevated Myocardial Infarction</i> )
PAR	Protease-aktivierte Rezeptoren
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> )
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung ( <i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i> )
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TIMI	Thrombolyse bei Myokardinfarkt ( <i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i> )
$t_{\max}$	Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration
TRAP	Thrombinrezeptoraktivierendes Peptid
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan-A <sub>2</sub>

**Glossar**

<b>Bezeichnung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ticagrelor</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Brilique® 60 mg Filmtabletten</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B01AC24</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*



Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
*	EU/1/10/655/007	60 mg	14 Tabletten
*	EU/1/10/655/008	60 mg	56 Tabletten
11366951	EU/1/10/655/009	60 mg	60 Tabletten
11366968	EU/1/10/655/010	60 mg	168 Tabletten
*	EU/1/10/655/011	60 mg	180 Tabletten
* In Deutschland nicht als Verkaufsware auf dem Markt			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ticagrelor ist der erste Wirkstoff einer neuen chemischen Substanzklasse von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP) [1]. Ticagrelor ist ein oral wirksamer, reversibel bindender P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonist, der selektiv an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor bindet und die Adenosindiphosphat (ADP)-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation unterbindet [2]. Natürlicher Ligand des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors ist das ADP, das nach Kontakt der Thrombozyten mit beispielsweise Kollagen aus verletzten Gefäßwänden aus den Thrombozyten selbst freigesetzt wird. Der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaktivierung und -aggregation [3].

#### *Allgemeine Grundlagen der Thrombozytenaggregation*

Thrombozyten sind ca. 1-2 µm große, diskusförmige, kernlose Zellen mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 8-10 Tagen. Sie werden im Knochenmark gebildet und enthalten neben Enzymen, ADP und anderen Stoffen auch Blutgerinnungsfaktoren [4]. Unter normalen Bedingungen interagieren die im Blut zirkulierenden Thrombozyten nicht mit der Gefäßwand. Erst durch den Kontakt ihrer Rezeptoren mit freigelegtem Kollagen an der Innenseite eines geschädigten Gefäßes kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten, wodurch eine Anlagerung an der Gefäßwand ermöglicht wird [5, 6]. Dies leitet die Blutstillung (primäre Hämostase) bzw. Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) ein [7].

Die Adhäsion – d.h. die Anlagerung der Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand – führt zu einer Aktivierung und morphologischen Veränderung der Thrombozyten. Sie vergrößern ihre Oberfläche und bilden Ausstülpungen, sogenannte Pseudopodien. Des Weiteren werden verschiedene positive Rückkopplungsmechanismen eingeleitet. Hierzu gehören die

Freisetzung von ADP und anderer Mediatorstoffe sowie die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub>, das eine rasche Vasokonstriktion im geschädigten Gebiet bewirkt. Durch die Bindung von ADP an entsprechende Rezeptoren (P2Y), die auf den Thrombozyten lokalisiert sind, werden weitere Thrombozyten aktiviert [7, 8].

Die anschließende Thrombozytenaggregation – Bindung der Thrombozyten untereinander – bei der ein Thrombus gebildet wird, beschränkt sich unter normalen Bedingungen auf die Gefäßläsion. Hierbei spielen die thrombozytenspezifischen Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Rezeptoren eine wesentliche Rolle, die auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten exprimiert werden. Sie ermöglichen, nach vorheriger Aktivierung durch freigesetzte Mediatoren im Rahmen der Aktivierungskaskade, die Bindung von löslichem Fibrinogen, das im Blut zirkuliert, wodurch sich über Fibrinogenbrücken Thrombozytenaggregate bilden. Zudem wird durch die Bindung von Prothrombin an den aktivierten GP-IIb/IIIa-Rezeptoren – unter Mitwirkung von Faktor Xa – Thrombin gebildet, das wiederum Fibrinogen in Fibrin-Monomere umwandelt. Durch die nachfolgende Aggregation zu langen Strängen (Fibrin-Bildung) stabilisiert sich der Gerinnungsthrampus. Das Zusammenziehen der Fibrinfäden – eingeleitet durch den Zerfall der Thrombozyten – stellt die letzte Stufe der Blutgerinnung dar [8].

Nach erfolgter Wundheilung setzt die Fibrinolyse ein (tertiäre Hämostase) und der Thrombus wird durch enzymatische Spaltung des Fibrins durch Plasmin wieder aufgelöst [8].

Die Thrombozytenaggregation ist ein ganz normaler physiologischer Prozess im Rahmen der Blutgerinnung, kann jedoch auch zur Entstehung krankhafter Gefäßverschlüsse beitragen [5, 7].

Verletzungen der Gefäßwände (Endothelschädigungen), aber auch beschleunigte Gerinnung und verlangsamte Blutströmung (Virchowsche Trias) begünstigen die Thrombusbildung [8]. Im arteriellen Bereich sind Gefäßwandschädigungen hauptsächlich durch atherothrombotische Veränderungen der Gefäßwände mit Ausbildung von Plaques bedingt [9]. Die Ruptur dieser Plaques führt zum Kontakt zwischen geschädigter Gefäßwand und Thrombozyten, wodurch diese aktiviert werden [5, 10].

Die Thrombozyten weisen auf ihrer Oberfläche neben ADP- und GP-IIb/IIIa-Rezeptoren weitere Rezeptoren auf [11]. Der Thromboxan A<sub>2</sub>-Rezeptor – ein G-Protein gekoppelter Rezeptor – fungiert als Signalverstärker bei der Adhäsion der Thrombozyten und ist für die Stabilisierung des Thrombozytenaggregates essentiell [6, 12]. Eine Hemmung der Thromboxan-Synthese inhibiert deshalb die Thrombozytenaggregation [11].

Weiterhin exprimieren humane Thrombozyten die Subtypen PAR-1 und PAR-4 der Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR), wobei der PAR-1-Rezeptor mengenmäßig überwiegt. Die Aktivierung dieses ebenfalls G-Protein-gekoppelten Rezeptors erfolgt durch proteolytische Spaltung nach Bindung seines Liganden. Thrombin – der effektivste Agonist der Thrombozytenaktivierung – bindet am extrazellulären N-Terminus des Rezeptors und entfaltet seine proteolytische Wirkung, wodurch der Rezeptor aktiviert wird. Dies resultiert

u.a. in einer Aktivierung der Thrombozyten und der Synthese sowie Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub> [13, 14]. Außer Thrombin können noch weitere Serin-Proteasen am PAR-1-Rezeptor binden, z.B. Plasmin, das den Rezeptor desensibilisiert [15].

Die Thrombozytenaktivierung wird unter physiologischen Bedingungen durch Mediatoren mit pro- bzw. antithrombotischer Wirkung reguliert, wodurch eine unkontrollierte Thrombusbildung verhindert wird [6, 10]. Eine Inhibierung der thrombozytären Aktivierung/Aggregation erfolgt u.a. durch einen Anstieg an intrazellulärem cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Die Bildung von cAMP in Thrombozyten erfolgt aus Adenosintriphosphat (ATP) durch das membrangebundene Enzym Adenylatcyclase (AC). Stimuliert wird die AC wiederum über eine Aktivierung des A<sub>2</sub>A-Rezeptors durch extrazelluläres Adenosin [2, 16]. Die intra- und extrazelluläre Adenosin-Konzentration wird u.a. durch equilibrierende (Na<sup>+</sup>-unabhängige) Nucleosid-Transporter (ENT) reguliert, von denen bisher die Subtypen ENT-1-4 bekannt sind. Diese Membranproteine katalysieren eine passive Diffusion, fungieren somit als bidirektionale Carrier. Durch den ENT-vermittelten Transport erfolgen die Aufnahme und die Freisetzung vieler Nucleoside und Nucleosid-Analoga in die bzw. aus der Zelle. Der ENT-1 ist u.a. in der Plasmamembran von Erythrozyten (roten Blutkörperchen) lokalisiert und steuert dort die Adenosin-Aufnahme in das Zellinnere. Auf diese Weise wird u.a. die intra- und extrazelluläre Adenosin-Konzentration reguliert; dies beeinflusst zahlreiche physiologische Prozesse [2, 17-20]. Eine Hemmung des ENT-1 resultiert in einem Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration und folglich in einer Verstärkung der Adenosin vermittelten Thrombozytenaggregationshemmung [2, 16, 18].

Die metabotropen ADP-Rezeptoren P2Y – spezifische purinerge Membranrezeptoren – stellen eine wichtige, in die Aktivierung der Thrombozyten involvierte Rezeptor-Klasse dar. Für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation sind die Subtypen P2Y<sub>1</sub> und P2Y<sub>12</sub>, die von humanen Thrombozyten exprimiert werden, von entscheidender Bedeutung. Eine Aktivierung des P2Y<sub>1</sub>-Rezeptors induziert die morphologischen Veränderungen der Thrombozyten und führt zu einer transienten Aggregation der Thrombozyten. Für eine vollständige Thrombozytenaggregation ist jedoch die zusätzliche Stimulation des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors erforderlich. Nach Bindung von ADP am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor erfolgt eine G-Protein vermittelte Hemmung der thrombozytären AC, wodurch die cAMP-Synthese im Thrombozyten zum Erliegen kommt. Dies triggert die Thrombozytenaktivierung/-aggregation. Für die Bildung eines stabilen Thrombozytenaggregates ist somit die Koaktivität der ADP-Rezeptoren P2Y<sub>1</sub> und P2Y<sub>12</sub> essentiell [21-25].

In Studien mit spezifischen P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten wie auch in Untersuchungen von humanen P2Y<sub>12</sub>-defizienten Thrombozyten konnte die zentrale Rolle des ADP-Rezeptors bei der Thrombozytenaggregation aufgezeigt werden [26, 27]. Die kürzlich veröffentlichte Kristallstruktur des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors lieferte aufschlussreiche strukturelle und funktionelle Einblicke und lässt die Existenz zweier unterschiedlicher Bindungsstellen am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor vermuten [28, 29]. Dies geht konform mit den Erkenntnissen aus zuvor publizierten Arbeiten [30, 31].

### Wirkmechanismus von Ticagrelor

Ticagrelor bindet an den ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>, hemmt den Rezeptor reversibel und inhibiert dadurch die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Die Bindung von Ticagrelor am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor bewirkt eine Konformationsänderung im aktiven Zentrum, was zu einer Inaktivierung des Rezeptors führt. ADP kann weiterhin am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor binden, eine Signalübertragung findet jedoch nicht mehr statt (siehe Abbildung 1). Das Ausmaß der Hemmung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors ist abhängig von der Ticagrelor-Konzentration [32-34].

Außerdem erhöht Ticagrelor die lokalen endogenen Adenosin-Spiegel durch Hemmung des equilibrativen ENT-1 [32]. Dies resultiert in einer Verstärkung der Adenosin-vermittelten Thrombozytenaggregationshemmung [2, 16, 18].

Es wurde nachgewiesen, dass „Ticagrelor die folgenden Adenosin-induzierten Wirkungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) verstärkt: Vasodilatation (gemessen anhand der Zunahme des koronaren Blutflusses bei gesunden Probanden und bei ACS-Patienten; Kopfschmerzen), Hemmung der Thrombozytenfunktion (in humanem Vollblut *in vitro*) und Dyspnoe. Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Adenosin-Erhöhungen und den klinischen Ergebnissen (z.B. Morbidität-Mortalität) wurde jedoch nicht eindeutig aufgeklärt“ [32].

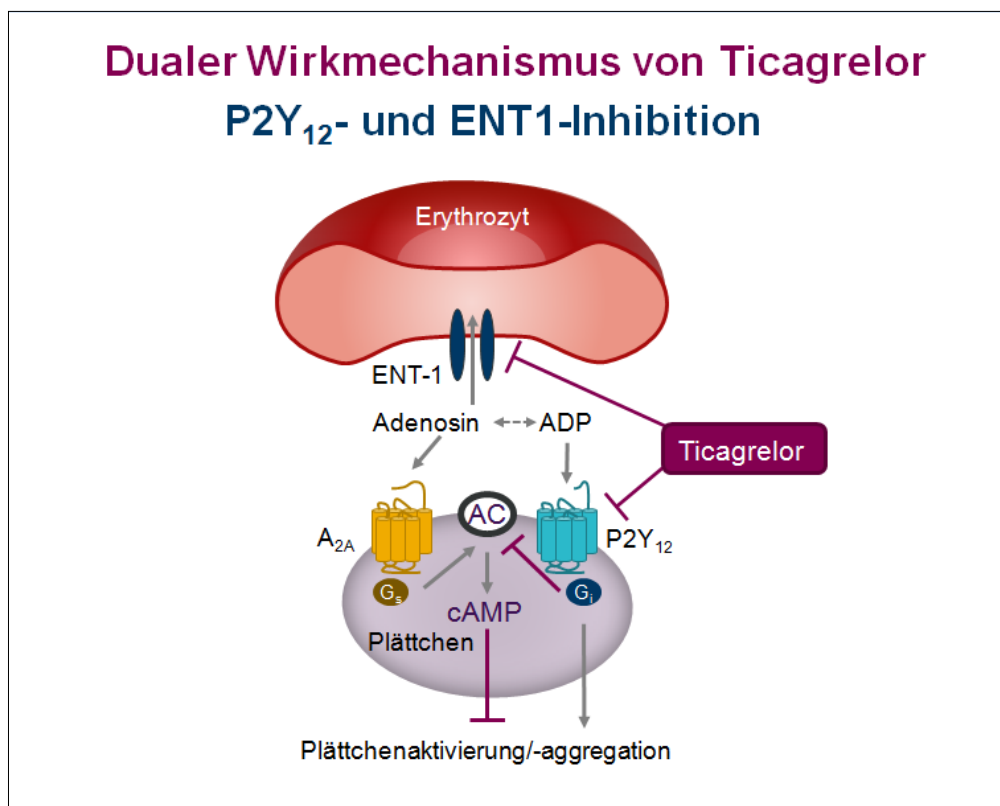


Abbildung 1: Dualer Wirkmechanismus von Ticagrelor (modifiziert nach [2, 35])

„Ticagrelor wird schnell absorbiert mit einer medianen  $t_{\max}$  von ungefähr 1,5 Stunden. Die Bildung des zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX (ebenfalls wirksam) aus Ticagrelor erfolgt schnell mit einer medianen  $t_{\max}$  von ungefähr 2,5 Stunden. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis Ticagrelor 90 mg von gesunden Probanden im nüchternen Zustand beträgt die  $C_{\max}$  529 ng/ml und die AUC 3451 ng\*h/ml. Das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz beträgt 0,28 für die  $C_{\max}$  und 0,42 für die AUC. Die Pharmakokinetik von Ticagrelor und AR-C124910XX bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte war im Allgemeinen vergleichbar mit der Pharmakokinetik der ACS-Population. Basierend auf den Daten einer pharmakologischen Populationsanalyse aus der PEGASUS-TIMI 54-Studie, betrug die mediane  $C_{\max}$  von Ticagrelor 391 ng/ml und die AUC 3801 ng\*h/ml im Steady State unter Ticagrelor 60 mg. Unter Ticagrelor 90 mg betrug die  $C_{\max}$  627 ng/ml und die AUC 6255 ng\*h/ml im Steady State“ [32].

Die pharmakologische Aktivität des Hauptmetaboliten von Ticagrelor, AR-C124910XX, wurde durch in-vitro-Bindung an den P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptor nachgewiesen. Ticagrelor, und sein aktiver Metabolit, sind Substrate des P-Glykoproteins (P-gp). Die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten erfolgt überwiegend über das CYP3A4, so dass es bei Gabe anderer CYP3A4-Substrate, von CYP3A4-Inhibitoren und von CYP3A4-Induktoren zu Interaktionen kommen kann. Eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist daher kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) sowie CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z.B. Cisaprid und Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Einnahme von Ticagrelor mit Simvastatin oder Lovastatin in einer Dosierung von mehr als 40 mg wird nicht empfohlen. Eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung wird empfohlen, wenn Digoxin zusammen mit Ticagrelor gegeben wird, da sich der Digoxin-Spiegel bei einer Kombinationstherapie erhöht. Die gleichzeitige Anwendung des P-gp-Inhibitors Ciclosporin erhöht die  $C_{\max}$  und die AUC von Ticagrelor. Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ticagrelor mit anderen Wirkstoffen vor, die ebenfalls potente P-gp-Inhibitoren und mäßige CYP3A4-Inhibitoren sind (z.B. Verapamil, Chinidin). Wenn die Kombination eines dieser Wirkstoffe mit Ticagrelor unvermeidbar ist, sollte die gleichzeitige Anwendung der beiden Medikamente mit Vorsicht erfolgen. Für weitere Informationen zu Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Brilique® 60 mg [32].

„Ticagrelor zeigt eine lineare Pharmakokinetik und die Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten (AR-C124910XX) ist bis 1260 mg annähernd proportional zur Dosis“. „Das Verteilungsvolumen von Ticagrelor im Steady State beträgt 87,5 l. Ticagrelor und sein aktiver Metabolit werden beim Menschen in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (>99,0 %)“ [32]. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation bei gesunden Probanden, Patienten mit Atherosklerose und Patienten mit koronarer Herzkrankheit weist eine geringe Variabilität auf [36, 37].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die mittlere Halbwertszeit von Ticagrelor liegt bei 7 Stunden, die seines aktiven Metaboliten bei 8,5 Stunden, abhängig von der verabreichten Dosis [32]. Innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme sinkt der Plasmaspiegel von Ticagrelor, was mit einer Abnahme der Thrombozytenaggregationshemmung einhergeht [38]. Ticagrelor wird primär über hepatische Metabolisierung eliminiert, der aktive Metabolit wird höchstwahrscheinlich primär durch biliäre Sekretion ausgeschieden [32]. Es wurde gezeigt, dass die Aggregationsfähigkeit der zirkulierenden Thrombozyten im Durchschnitt innerhalb von ~120 Stunden (5 Tage) nach Einnahme der letzten Dosis fast vollständig wieder hergestellt wird [39].

Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenaggregationshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Ticagrelor 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden [32].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Anwendung von Ticagrelor in einer Erhaltungsdosis von 90 mg 2-mal täglich in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist bereits zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem ACS zugelassen [40].

Das neu zugelassene Ticagrelor 60 mg ist indiziert zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. In dieser Indikation soll Ticagrelor in einer Dosis von 60 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS verabreicht werden [32].

**Anwendungsgebiet (Anwendung von Ticagrelor 90 mg): akutes Koronarsyndrom**

Für die Indikation ACS sind neben Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich aus der Gruppe der TAH die Wirkstoffe Clopidogrel (Original: Plavix<sup>®</sup>) [41] und Prasugrel (Efient<sup>®</sup>) [42] in Kombination mit ASS (als sogenannte duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT)) zugelassen. Clopidogrel und Prasugrel gehören zur Substanzklasse der Thienopyridine. Ticagrelor dagegen ist der erste Wirkstoff der neuen Substanzklasse der Cyclopentyltriazolopyrimidine. In der Indikation ACS ist außerdem der direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern zugelassen [43].

Da Ticagrelor 90 mg mit dem Anwendungsgebiet ACS nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers ist, werden an dieser Stelle keine weiteren Informationen aufgeführt.

**Anwendungsgebiet (Anwendung von Ticagrelor 60 mg): 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**

Das vorliegende Nutzendossier betrifft die Anwendung von Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS bei erwachsenen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (mindestens ein Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses.

Für die Anwendung bei einem > 1 Jahr zurückliegenden MI (erweiterte Sekundärprävention) sind in Deutschland bzw. der EU prinzipiell die im Folgenden beschriebenen Wirkstoffe zugelassen:

Unterschieden werden kann nach zugelassenen Wirkstoffen aus der Substanzklasse der TAH sowie nach weiteren Wirkstoffen, deren Anwendungsgebiet eine erweiterte Sekundärprävention von atherothrombotischen/thromboembolischen Ereignissen nach MI umfasst.

Aus der Gruppe der TAH sind ASS (Monotherapie) und Clopidogrel (Monotherapie) im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen. Zu den Wirkstoffen, deren Anwendungsgebiet eine erweiterte Sekundärprävention von atherothrombotischen/thromboembolischen Ereignissen nach MI umfasst, gehören Phenprocoumon, Warfarin (Vitamin-K-Antagonisten), Rivaroxaban (direkter Faktor-Xa-Hemmer) und Vorapaxar (Thrombinrezeptorantagonist; bislang nur EU-Zulassung und keine Einführung in Deutschland).

### **Wirkstoffe aus der Gruppe der TAH**

Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über pharmakologische Eigenschaften von den im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen aus der Gruppe der TAH.

Tabelle 2-3: Pharmakologische Eigenschaften von Ticagrelor, ASS und Clopidogrel im Überblick

	<b>Ticagrelor</b>	<b>ASS</b>	<b>Clopidogrel</b>
Wirkmechanismus	Reversible Hemmung des P2Y <sub>12</sub> -ADP-Rezeptors	Irreversible Hemmung der COX-1	Irreversible Hemmung des P2Y <sub>12</sub> -ADP-Rezeptors
Prodrug (Metabolisierung erforderlich)	nein	nein	ja
Orale Applikation	ja	ja	ja
Erhaltungsdosis	60 mg 2-mal täglich	75 bis 100 (300) mg 1-mal täglich	75 mg 1-mal täglich
Wirkungseintritt	0,5 h	Keine Angabe	~2
Aktivierung durch CYP 450	nein	nein	ja (2-fach)
Irreversible Thrombozytenaggregationshemmung	nein	ja	ja
Maximale Thrombozytenaggregationshemmung (%)	89 %	Keine Angabe	50 %
Maximale Wirksamkeit nach	~2 h	Keine Angabe	~12 h
Halbwertszeit	~7 bis 8,5 h	0,25 h	~6 h
Physiologische Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion	dosislinear	nicht gegeben (Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung)	nicht gegeben (Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung)
ADP: Adenosindiphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure; COX: Cyclooxygenase; CYP: Cytochrom P450; h: Stunden Quellen: [11, 32, 39, 41, 44-47]			

**Acetylsalicylsäure (ATC-Code:A01AD05)**

ASS gehört zur Wirkstoffklasse der TAH und weist eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung auf. Diese Wirkung basiert auf einer Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1) durch Acetylierung. Da in den Thrombozyten aufgrund des fehlenden Zellkerns keine Proteinbiosynthese stattfindet, kann keine COX-1 nachgebildet werden. So hemmt ASS die Synthese von Thromboxan-A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) über die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten von circa 7 bis 10 Tagen. TXA<sub>2</sub> wird von den Thrombozyten sezerniert und führt zur Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion.



Unter der Therapie mit ASS ist daher die Thrombozytenaktivierung durch  $\text{TXA}_2$  vermindert [45, 46].

„Paradoxerweise hemmt die Acetylsalicylsäure auch die Bildung von Prostacyclin (einem thrombozytenaggregationshemmenden aber vasodilatatorisch wirksamen Prostaglandin) in den Endothelzellen der Gefäßwände. Dieser Effekt ist vorübergehend. Sobald die Acetylsalicylsäure aus dem Blut ausgewaschen ist, produzieren die kernhaltigen Endothelzellen wieder Prostacyclin. Infolge dessen bewirkt Acetylsalicylsäure bei einmal täglicher Gabe in niedriger Dosierung (< 300 mg /Tag) eine Blockade von Thromboxan  $\text{A}_2$  in den Thrombozyten ohne ausgeprägte Beeinträchtigung der Prostacyclinbildung.“ [46]

Des Weiteren gehört ASS zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika, die analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkungen aufweisen. Der entsprechende Wirkmechanismus basiert auf der irreversiblen Hemmung von COX-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese teilnehmen. Daher wird ASS in höheren oralen Dosierungen zur Behandlung „von leichten bis mäßig starken Schmerzen, bei erhöhter Temperatur und zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) angewendet“ [46]. Dies stellt ein separates Anwendungsgebiet von ASS dar und ist im betrachteten Anwendungsgebiet nicht von Relevanz.

Wie oben bereits ausgeführt, beruht die Wirkung von ASS als TAH auf der irreversiblen Hemmung der COX-1. ASS hat somit einen grundlegend anderen Wirkmechanismus als Ticagrelor.

### ***Thienopyridine (Clopidogrel [ATC-Code: B01AC04])***

Das zur Wirkstoffklasse der Thienopyridine gehörende Clopidogrel greift – wie Ticagrelor – inhibitorisch am  $\text{P2Y}_{12}$ -Rezeptor an. Clopidogrel bzw. sein aktiver Metabolit verhindert die Bindung von ADP an den  $\text{P2Y}_{12}$ -Rezeptor und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein-GP-IIb/IIIa-Komplexes, indem es mit der ADP-Bindungsstelle interagiert [48]. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Da Clopidogrel an den  $\text{P2Y}_{12}$ -Rezeptor irreversibel bindet, „sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7-10 Tage) beeinträchtigt und die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung“ [41]. Im Gegensatz dazu verursacht Ticagrelor eine reversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung am  $\text{P2Y}_{12}$ -Rezeptor [32].

Clopidogrel ist ein Prodrug und muss zunächst metabolisch aktiviert werden, damit es seine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung entfalten kann. Bei Clopidogrel ist das Ausmaß, mit dem die ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation gehemmt wird, individuell sehr unterschiedlich. Diese Variabilität hängt mit dem genetischen Polymorphismus im Cytochrom-P450-Enzymsystem zusammen, das an der metabolischen Aktivierung von Clopidogrel beteiligt ist. Studien haben gezeigt, dass insbesondere genetische Varianten des CYP2C19 die metabolische Aktivierung von Clopidogrel und damit seine Wirksamkeit stark beeinflussen. Am häufigsten kommt dabei die herabgesetzte Aktivität oder der völlige Verlust

der Enzymaktivität von CYP2C19\*2 vor. Etwa 30 % der europäischen Bevölkerung besitzen mindestens ein CYP2C19\*2 Allel [49]. Patienten mit einer solchen genetischen Variante haben unter einer Clopidogrel-Therapie ein bis zu 3-fach höheres Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, als Patienten mit normaler CYP2C19\*2-Aktivität („Clopidogrel low responder“) [49-51].

Darüber hinaus spielen für die Wirkung von Clopidogrel klinische Faktoren wie z.B. das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie Arzneimittelinteraktionen eine Rolle [52]. Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, in einem erniedrigten Spiegel des aktiven Clopidogrel-Metaboliten resultieren. Zu den Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, gehören Omeprazol und Esomeprazol, Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid, Voriconazol, Fluconazol, Ticlopidin, Carbamazepin und Efavirenz [41].

Ticagrelor weist in Bezug auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik Unterschiede im Vergleich zu den Thienopyridinen auf. Ticagrelor ist kein Prodrug und benötigt infolgedessen keine metabolische Aktivierung, um seine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung zu entfalten [32, 40, 41]. Dies führt zu einer zuverlässigeren Wirkung, die Personen-unabhängig zu erwarten ist. Des Weiteren müssen unter Ticagrelor die Interaktionen mit den CYP2C19 hemmenden Arzneimitteln nicht beachtet werden (weitere Ausführungen zu den Arzneimittelinteraktionen von Ticagrelor finden sich weiter oben in diesem Kapitel).

### **Weitere Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet eine erweiterte Sekundärprävention von atherothrombotischen/thromboembolischen Ereignissen nach Myokardinfarkt umfasst**

Tabelle 2-4 gibt einen Überblick über pharmakologische Eigenschaften der Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet eine erweiterte Sekundärprävention von atherothrombotischen/thromboembolischen Ereignissen nach MI umfasst.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Pharmakologische Eigenschaften von Ticagrelor, Vitamin-K-Antagonisten, Rivaroxaban und Vorapaxar im Überblick

	<b>Ticagrelor</b>	<b>Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Vorapaxar</b>
Wirkmechanismus	Hemmung des P2Y <sub>12</sub> -ADP-Rezeptors	Hemmung der Synthese von Gerinnungsfaktoren	Hemmung von Faktor-Xa	Inhibitor am PAR-1-Rezeptor (Thrombinrezeptorantagonist)
Prodrug (Metabolisierung erforderlich)	nein	nein	nein	nein
Orale Applikation	ja	ja	ja	ja
Erhaltungsdosis	60 mg 2-mal täglich	Individuell, 1-mal täglich	2,5 mg 2-mal täglich	2,08 mg 1-mal täglich
Wirkungseintritt	0,5 h	1 bis 2 Tage	Keine Angabe	mind. 7 Tage
Aktivierung durch CYP 450	nein	nein	nein	nein
Irreversible Thrombozytenaggregationshemmung	nein	entfällt	entfällt	nein
Maximale Thrombozytenaggregationshemmung (%)	89 %	entfällt	entfällt	>80 %
Maximale Wirksamkeit nach	~2 h	4 bis 6 Tage (Phenprocoumon) 4 bis 5 Tage (Warfarin)	Keine Angabe	1 Woche
Halbwertszeit	~7 bis 8,5 h	6,5 Tage (Phenprocoumon) 35 bis 45 h (Warfarin)	5-13 h	187 h

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<b>Ticagrelor</b>	<b>Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Vorapaxar</b>
Physiologische Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion	dosislinear	entfällt	entfällt	entsprechend der Elimination
ADP: Adenosindiphosphat; PAR: Protease-aktivierte Rezeptoren; CYP: Cytochrom P450; h: Stunden Quellen: [32, 39, 43, 53-55]				

***Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon [ATC-Code: B01AA04], Warfarin [ATC-Code: B01AA03])***

Vitamin-K-Antagonisten sind grundsätzlich ebenfalls zur längerfristigen Therapie nach einem Myokardinfarkt zugelassen, allerdings für eine andere Patientenpopulation, worauf nachfolgend näher eingegangen wird:

Für die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Zustand nach MI wird zusätzlich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gefordert - Brilique® 60 mg wird dagegen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung atherothrombotischer Ereignisse empfohlen. Das bedeutet, dass Vitamin-K-Antagonisten vor allem für die Patienten nach MI indiziert sind, bei denen die Gefahr von (kardial bedingten) Embolien und infolge dessen vor allem die Gefahr eines ischämischen Schlaganfalls besteht. Die Anwendung von Phenprocoumon und Warfarin ist auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen beschränkt, also bspw. Patienten mit Vorhofflimmern [32, 53, 54].

Vitamin-K-Antagonisten inhibieren die Synthese von Vitamin-K, das für die Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven „Precursor“-Proteinen erforderlich ist [53]. Diese Inhibition führt zu einer gleichmäßigen und lang anhaltenden Hemmung der Blutgerinnung. Die Gerinnungsfunktion wird dosisabhängig gehemmt und muss kontinuierlich überwacht werden [53, 54].

Somit zeigt sich ein Unterschied zwischen Vitamin-K-Antagonisten und Ticagrelor bezüglich des Wirkmechanismus sowie der für eine Behandlung in Frage kommenden Patientenpopulation.

***Faktor-Xa-Hemmer (Rivaroxaban [ATC-Code: B01AF01])***

Rivaroxaban (2,5 mg) ist als Kombinationstherapie indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern. Ein ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern entspricht einem MI ohne/mit ST-Streckenhebung (NSTEMI/STEMI) und schließt eine instabile Angina pectoris in der Regel aus [56]. Die Anwendung von Rivaroxaban ist auch über 1 Jahr hinaus möglich: Über eine Verlängerung der Behandlung über 1 Jahr hinaus sollte auf individueller Basis entschieden werden, da es nur begrenzte Erfahrungen über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten gibt [43]. Das bedeutet, dass hier eine gewisse Überschneidung der Anwendungsgebiete von Rivaroxaban und Ticagrelor 60 mg vorliegt.

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, oral bioverfügbarer, direkter Inhibitor von Faktor Xa. Die intrinsische und extrinsische Blutgerinnung wird gehemmt. Es werden sowohl die Bildung von Thrombin als auch die Entstehung von Thromben inhibiert. Rivaroxaban inhibiert Thrombin (aktivierter Faktor II) nicht und es konnte kein Einfluss auf die Thrombozyten gezeigt werden [43].

Somit zeigt sich ein Unterschied zwischen Rivaroxaban und Ticagrelor 60 mg bezüglich des Wirkmechanismus sowie der zugelassenen Patientenpopulation, die sich nur anteilig überschneidet.

***Thrombinrezeptorantagonisten (Vorapaxar [ATC-Code: B01AC26])***

Vorapaxar ist bei gleichzeitiger Anwendung von ASS, und, falls erforderlich, Clopidogrel, zur Reduktion atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte indiziert [55]. Daher ist die Indikation mit der von Ticagrelor 60 mg bezüglich anamnestischer MI vergleichbar.

Vorapaxar wirkt am Thrombinrezeptor der Thrombozyten, dem PAR-1. Aktivierender Ligand dieses Rezeptors ist der Gerinnungsfaktor Thrombin. Thrombin spaltet als Protease einen Teil vom Rezeptor ab und legt dadurch einen neuen N-Terminus frei. Dieser wird als thrombinrezeptoraktivierendes Peptid (TRAP) bezeichnet und wirkt wie ein interner Ligand am Rezeptor. TRAP induziert letztlich die Thrombozytenaggregation. Vorapaxar hemmt sowohl die Thrombin- als auch die TRAP-induzierte Thrombozytenaggregation. Die über andere Agonisten induzierte Thrombozytenaggregation, wie z.B. über ADP, Kollagen oder Thromboxanmimetika, wird durch Vorapaxar nicht beeinflusst [57]. Daher wirkt Vorapaxar über einen anderen Mechanismus als Ticagrelor.

Vorapaxar ist zwar in der EU zugelassen, aber bisher in Deutschland nicht verfügbar (geprüft in der Lauer-Liste (Stand 15.03.2016)).

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p><b>„4.1 Anwendungsgebiete</b> 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><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> 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</p>	nein	18. Februar 2016	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
hinausgehen. [...]“  <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“			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Quelle der Angaben in Tabelle 2-5 ist die Fachinformation zu Brilique<sup>®</sup> 60 mg [32].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Quelle der Angaben in Tabelle 2-6 ist die Fachinformation zu Brilique® 90 mg [40].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, Publikationen zu identifizieren mit allgemeinen Angaben, insbesondere zum Wirkmechanismus von Ticagrelor sowie weiterer Arzneimittel mit dem gleichen Anwendungsgebiet wie Ticagrelor. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Darüber hinaus wurden die Fachinformationen aller genannten Wirkstoffe genutzt.

Um Informationen zur Zulassung von Arzneimitteln zu beschaffen, wurden die jeweiligen Fachinformationen verwendet. Der Zugang erfolgte über den Fachinformations-Service (<http://www.fachinfo.de/>).

Des Weiteren wurden Publikationen aus der internen Sammlung von AstraZeneca herangezogen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Van Giezen JJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y12 antagonists. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2005;31(2):195-204.
2. Nylander S, Femia EA, Scavone M, Berntsson P, Asztely AK, Nelander K, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2013;11(10):1867-76.
3. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;113:340-5.
4. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. *Journal of biomedical research*. 2015;29.
5. Lowenberg EC, Meijers JC, Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *The Netherlands journal of medicine*. 2010;68(6):242-51.
6. Jurk K, Kehrel BE. Die zentrale Rolle der Thrombozyten im neuen Verständnis der Hämostase. *Hämostaseologie*. 2005;25(1):39-49.
7. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(2):248-57.
8. Behrends J, Bischofberger J. 6.4 Hämostase. *Duale Reihe – Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2012. S. 181-8.
9. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2015;6(98):1 - 11.
11. Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu M, Angiolillo DJ. Role of Platelets and Antiplatelet Therapy in Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2011;18(6):431-42.
12. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circulation research*. 2006;99(12):1293-304.
13. Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell*. 1991;64(6):1057-68.
14. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2005;3(8):1800-14.
15. Kuliopulos A, Covic L, Seeley SK, Sheridan PJ, Helin J, Costello CE. Plasmin desensitization of the PAR1 thrombin receptor: kinetics, sites of truncation, and implications for thrombolytic therapy. *Biochemistry*. 1999;38(14):4572-85.
16. Schwarz UR, Walter U, Eigenthaler M. Taming platelets with cyclic nucleotides. *Biochemical pharmacology*. 2001;62(9):1153-61.
17. Molina-Arcas M, Casado FJ, Pastor-Anglada M. Nucleoside transporter proteins. *Current Vascular Pharmacology*. 2009;7(4):426-34.
18. Baldwin SA, Beal PR, Yao SY, King AE, Cass CE, Young JD. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. 2004;447(5):735-43.
19. Hyde RJ, Cass CE, Young JD, Baldwin SA. The ENT family of eukaryote nucleoside and nucleobase transporters: recent advances in the investigation of structure/function relationships and the identification of novel isoforms. *Molecular Membrane Biology*. 2001;18(1):53-63.
20. Pennycooke M, Chaudary N, Shuralyova I, Zhang Y, Coe IR. Differential expression of human nucleoside transporters in normal and tumor tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;280(3):951-9.

21. Baurand A, Eckly A, Bari N, Leon C, Hechler B, Cazenave JP, et al. Desensitization of the platelet aggregation response to ADP: differential down-regulation of the P2Y1 and P2cyc receptors. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(3):484-91.
22. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Current opinion in pharmacology*. 2003;3(2):175-80.
23. Hechler B, Cattaneo M, Gachet C. The P2 receptors in platelet function. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(2):150-61.
24. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2006;46:277-300.
25. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nature reviews Cardiology*. 2016;13(1):11-27.
26. Nylander S, Mattsson C, Ramstrom S, Lindahl TL. The relative importance of the ADP receptors, P2Y12 and P2Y1, in thrombin-induced platelet activation. *Thrombosis research*. 2003;111(1-2):65-73.
27. Kim S, Foster C, Lecchi A, Quinton TM, Prosser DM, Jin J, et al. Protease-activated receptors 1 and 4 do not stimulate G(i) signaling pathways in the absence of secreted ADP and cause human platelet aggregation independently of G(i) signaling. *Blood*. 2002;99(10):3629-36.
28. Zhang J, Zhang K, Gao ZG, Paoletta S, Zhang D, Han GW, et al. Agonist-bound structure of the human P2Y12 receptor. *Nature*. 2014;509(7498):119-22.
29. Zhang K, Zhang J, Gao ZG, Zhang D, Zhu L, Han GW, et al. Structure of the human P2Y12 receptor in complex with an antithrombotic drug. *Nature*. 2014;509(7498):115-8.
30. Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Martinez C, Lecchi A, Conley PB, et al. Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y12 receptor of a patient with congenital bleeding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(4):1978-83.

31. van Giezen J, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. Ticagrelor binds to human P2Y(12) independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009;7(9):1556-65.
32. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique® 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
33. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European heart journal*. 2009;30(16):1964-77.
34. Nawarskas JJ, Clark SM. Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiology in review*. 2011;19(2):95-100.
35. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(23):2503-9.
36. Husted S, Gurbel P, Storey R, Bliden K, Høimark L, Antonino M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with stable coronary artery disease (abstract 5494). *Circulation*. 2009;120(Supplement):S1102.
37. Peters G, Robbie G. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of AZD6140- an oral reversible ADP receptor antagonist. *Haematologica*. 2004;89(Supplement no. 7):14-5.
38. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *European Heart Journal*. 2006;27(9):1038-47.
39. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.
40. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique® 90 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. Sanofi-Aventis-Group. Fachinformation Plavix<sup>®</sup> 75 mg Filmtabletten (Stand: September 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
42. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Efient<sup>®</sup> (Stand: Januar 2014). 2014. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
43. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xarelto<sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
44. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96(9):656-61.
45. Scholz H, Schwabe U. Taschenbuch der Arzneibehandlung. Berlin Heidelberg: Springer 2005. S. 396-7
46. Bayer Pharma AG. Fachinformation Aspirin<sup>®</sup> protect 100 mg/- 300 mg (Stand: Oktober 2014). 2014. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
47. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Pocket-Leitlinie Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). 2011. Adresse: [http://leitlinien.dgk.org/files/2012\\_Pocket-Leitlinie\\_Akutes\\_Koronarsyndrom\\_NSTEMI-ACS.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_NSTEMI-ACS.pdf). Aufgerufen am: 14.03.2016.
48. Savi P, Heilmann E, Nurden P, Laplace MC, Bihour C, Kieffer G, et al. Clopidogrel: An Antithrombotic Drug Acting on the ADP-dependent Activation Pathway of Human Platelets. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1996;2(1):35-42.
49. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(2):134-43.
50. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England journal of medicine*. 2009;360(4):354-62.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

51. Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics Journal*. 2011;11(3):199-206.
52. Siller-Matula JM, Trenk D, Schrör K, Gawaz M, Kristensen SD, Storey RF, et al. Response Variability to P2Y12 Receptor Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(11):1111-28.
53. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Marcumar® (Stand: Mai 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
54. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Coumadin® 5 mg (Stand: September 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
55. European Medicines Agency. EPAR Zontivity. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002814/WC500183329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002814/WC500183329.pdf). Aufgerufen am: 11.03.2016.
56. Gämperli O, Husmann M, Luft A, Steffel J, Lüscher T. Atherosklerose und Folgeerkrankungen. *Herz-Kreislauf*. Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 57-86.
57. Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(4):658-71.