

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ticagrelor (Brilique[®] 60 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 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*

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

3.4.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	85
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	95
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	96
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	98
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	13
Tabelle 3-2: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte im internationalen Vergleich	34
Tabelle 3-3: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte in Deutschland	35
Tabelle 3-4: Lebenszeitprävalenzen von Myokardinfarkt bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in DEGS1 nach Altersgruppe und Geschlecht	43
Tabelle 3-5: In der Routinedaten-Studie berücksichtigte stationäre Myokardinfarkt-Diagnosen.....	45
Tabelle 3-6: Beschreibung der in der Routinedaten-Studie ausgewerteten Patientenkohorten.....	46
Tabelle 3-7: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte I	47
Tabelle 3-8: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte II	47
Tabelle 3-9: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte IIIa	48
Tabelle 3-10: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in den Kohorten I, II und IIIa	48
Tabelle 3-11: Inzidenzen in den Jahren 2011 bis 2020.....	49
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-13: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte IVa.....	52
Tabelle 3-14: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte Va	52
Tabelle 3-15: Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.....	54
Tabelle 3-16: Vergleich der Versichertenkollektive in 2014.....	55
Tabelle 3-17: Myokardinfarkt-Raten pro 100.000 Einwohner nach Geschlecht aus dem KORA-Register.....	56
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-23: Berechnung der GKV-relevanten Kosten für Ticagrelor und ASS	75
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel	

gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	78
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	79
Tabelle 3-28: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Entwicklung ischämischer Ereignisse im Zeitverlauf.....	23
Abbildung 2: Fortschreiten des atherosklerotischen Prozesses am Herzen	24
Abbildung 3: Anzahl aktiver Plaques bei ACS-Patienten.....	25
Abbildung 4: Kumulative Inzidenzrate kardiovaskulärer Folgeereignisse/Reinfarkte	27
Abbildung 5: Mortalitätsraten nach Alter, Betrachtungsweise und Studientyp.....	30
Abbildung 6: Anstieg der 10-Jahres-KHK-Rate nach Anzahl der Risikofaktoren	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin Converting enzyme</i>)
ACS	Akutes Koronarsyndrom (<i>Acute coronary syndrome</i>)
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the curve</i>)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BKK	Betriebskrankenkasse
CABG	Aortokoronare Bypass-Operation (<i>Coronary artery bypass grafting</i>)
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatin-Kinase - Muskel-Hirn-Typ (<i>Muscle-Brain-type</i>)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>)
COX-2	Cyclooxygenase-2
CYP	Cytochrom P450
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (<i>Dual Anti-Platelet Therapy</i>)
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>Defined Daily Dose</i>)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	Öffentlicher Europäischer Beurteilungsbericht (<i>European Public Assessment Report</i>)
ESC	European Society of Cardiology

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Lipoprotein niederer Dichte (<i>Low density lipoprotein</i>)
MI	Myokardinfarkt
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (<i>Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i>)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OTC	Nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel (<i>over the counter</i>)
PAR	Protease-aktivierte Rezeptoren
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention (<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
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>)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>)
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (<i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i>)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolyse bei Myokardinfarkt (<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>)

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
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)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Nutzendossier bezieht, ist eine Monotherapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) Acetylsalicylsäure (ASS). Im vorliegenden Fall wird hierunter der niedrigdosierte Einsatz von ASS mit einer Dosierung von 75 bis 175 mg 1-mal täglich verstanden [1].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ am 20. November 2014 statt (Vorgangsnummer 2014-B-093). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA in der Niederschrift vom 09. Januar 2015 [1] festgehalten:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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“ [1]. Der niedrigdosierte Einsatz von in der Regel 75 bis 175 mg ASS wurde als adäquat eingestuft. Bei der im vorliegenden Nutzendossier zu bewertenden Zulassungspopulation ergeben sich nach Ansicht der AstraZeneca GmbH keine Änderungen im Hinblick auf die Definition der zVT, da es sich hierbei um eine Teilpopulation¹ der im Beratungsgespräch adressierten Gesamtpopulation der PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with

¹ Die zugelassene Population gemäß Fachinformation lautet: Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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 der Fachinformation) 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.“ [2]

Prior Acute Coronary Syndrome (PEGASUS) - Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 54-Studie handelt. Eine Grundvoraussetzung für die Festlegung der oben genannten zVT seitens des G-BA war, dass der Therapiebeginn mindestens 1 Jahr nach dem Myokardinfarkt (MI) erfolgen muss. Dies ist in dem in diesem Nutzendossier betrachteten Anwendungsgebiet der Fall. Somit ergeben sich keine Änderungen in Bezug auf die vom G-BA festgelegte zVT [1].

Unter Berücksichtigung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA² wird die zVT wie folgt hergeleitet:

1. Zulassung im Anwendungsgebiet

Folgende Arzneimittel sind in Deutschland für das im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Anwendungsgebiet bzw. für die langfristige Behandlung von Patienten nach einem MI (> 1 Jahr zurückliegend) zugelassen:

Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Relevantes Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Thrombozytenaggregationshemmer³	
P2Y ₁₂ -Rezeptor-Inhibitoren	
Clopidogrel	z.B. Plavix 75 mg: „Prävention atherothrombotischer Ereignisse Clopidogrel ist indiziert bei: <ul style="list-style-type: none"> erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit [...]“ [3]
Acetylsalicylsäure	z.B. Aspirin protect 100 mg: <ul style="list-style-type: none"> „[...]“ Reinfarktprophylaxe [...]“ [4]
Quelle: [3, 4]	

Neben der Gruppe der TAH, innerhalb dieser ausschließlich ASS (Monotherapie) und Clopidogrel (Monotherapie) für die Langzeitbehandlung nach MI eingesetzt werden können (siehe Tabelle 3-1), sind auch Arzneimittel anderer Wirkstoffgruppen für die langfristige Sekundärprävention nach MI zugelassen. Dies sind insbesondere Vitamin-K-Antagonisten

² Gemäß Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften wird das sogenannte Wirtschaftlichkeitskriterium ("Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.") bei der Bestimmung der zVT nicht mehr angewendet.

³ Mit der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 18. Februar 2016 wurde die Zulassung von Ticagrelor in diesem Anwendungsgebiet erteilt. Da Ticagrelor im Hinblick auf die Herleitung der zVT jedoch nicht relevant ist, wird in dieser Tabelle auf die Darstellung von Ticagrelor verzichtet.

(Phenprocoumon, Warfarin), der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban und der Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR)-1-Antagonist Vorapaxar.

Diese Wirkstoffe kommen in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet jedoch aus folgenden Gründen nicht als zVT in Frage:

- Vitamin-K-Antagonisten werden zur Langzeitbehandlung des MIs bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse angewendet [5]. Ticagrelor ist dagegen bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses indiziert [2].
- Der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (2,5 mg) ist als Kombinationstherapie zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern zugelassen. Allerdings sollte gemäß Fachinformation die Anwendung über 1 Jahr hinaus auf individueller Basis entschieden werden, da es nur begrenzte Erfahrungen über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten gibt [6]. Es ergibt sich daher nur eine gewisse Überschneidung der Anwendungsgebiete von Ticagrelor 60 mg und Rivaroxaban (2,5 mg).
- Der PAR-1-Antagonist Vorapaxar hat sich noch nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ [7], da er in Deutschland noch nicht im Handel verfügbar ist (geprüft in der Lauer Taxe, Stand 15.03.2016).

Weiterhin sind Arzneimittel der Wirkstoffgruppen Betablocker [8, 9], Statine [10, 11] und Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer [12] für die Behandlung von Patienten nach MI zugelassen. Da diese Arzneimittel jedoch bei der langfristigen Behandlung von Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses ein anderes Therapieziel verfolgen, nämlich die Behandlung spezifischer Begleiterkrankungen, werden sie unter dem Begriff der begleitenden Standardtherapie zusammengefasst und kommen deshalb ebenfalls nicht als zVT in Frage [13].

Aus den oben genannten Gründen sind ausschließlich die TAH ASS und Clopidogrel für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen in der Langzeitbehandlung nach einem Myokardinfarkt als zVT relevant. Deshalb wird im Nachfolgenden die zVT aus der Gruppe der TAH hergeleitet.

2. Nicht-medikamentöse Behandlung

Eine alleinige nicht-medikamentöse Therapie kommt aufgrund der Schwere und Häufigkeit von Folgeerkrankungen (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) nicht in Betracht. Auch alle gängigen nationalen sowie internationalen Leitlinien (z.B. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) chronische koronare Herzkrankheit (KHK) [14], European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien [15-18]) empfehlen eine medikamentöse Therapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach MI.

Neben der medikamentösen Behandlung sollten gemäß Leitlinien den betroffenen Patienten zusätzlich zur o.g. Standardtherapie therapiebegleitende und unterstützende Maßnahmen wie Rauchstopp, Bewegungstherapie und Ernährungsumstellung ausdrücklich empfohlen werden [13].

3. Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA

Folgende Beschlüsse des G-BA zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen liegen vor:

Beschlüsse zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen
<p><u>Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL Anlage III Nr. 21): Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit [19]</u></p> <p>„mit Ausnahme von Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder • diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder • Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.“
<p><u>Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht der verordnungsfähigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel) (AM-RL Anlage I):</u></p> <p>„Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) als Thrombozyten-Aggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen“ [20]</p>
<p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; OTC: Nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel (<i>over the counter</i>); SGB: Sozialgesetzbuch</p>

Gemäß des Fünften Buches des Sozialgesetzbuches (SGB V) dürfen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel normalerweise nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Für ASS macht die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage I, jedoch eine Ausnahme: So ist ASS „als Thrombozyten-Aggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit [...] und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen“ bis zu einer Dosierung von 300 mg/Dosiseinheit zu Lasten der GKV verordnungsfähig [20]. Im Gegensatz dazu liegt für Clopidogrel für die langfristige Sekundärprävention nach Myokardinfarkt eine Verordnungseinschränkung vor – Clopidogrel als Monotherapie ist nur erstattungsfähig, wenn bei den Patienten eine ASS-Unverträglichkeit vorliegt und soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können [19].

4. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet

Basierend auf der Herleitung der zVT anhand der oben aufgeführten Kriterien (Zulassungsstatus und Beschlüsse des G-BA zur Erstattungsfähigkeit der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe) kommen im betrachteten Anwendungsgebiet

innerhalb der TAH grundsätzlich ASS und Clopidogrel, bei ASS-Unverträglichkeit, als zVT in Frage.

Niedrigdosierte ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie

Die derzeitige Standardtherapie für dieses Therapiegebiet, aus der Gruppe der TAH, ist ASS. ASS ist bei einem akuten Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie – gemäß Fachinformation zur längerfristigen Anwendung indiziert [4]. Zahlreiche Studien, Meta-Analysen und Studienübersichten belegen die Wirksamkeit von ASS zur Vorbeugung schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse in der Langzeittherapie (z.B. [21-23]).

Auch die relevanten aktuellen Leitlinien nationaler (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) und internationaler Fachgesellschaften (ESC, American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation (ACCF)) empfehlen ASS in der erweiterten Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse als Substanz der ersten Wahl [14-16, 24, 25].

Gemäß Fachinformation ist ASS zur längerfristigen Anwendung nach einem MI in einer Tagesdosis von 100 mg bzw. 300 mg indiziert [4]. Die am häufigsten angewendete Dosierung von ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in Deutschland ist 100 mg – basierend auf dem heute allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, wonach niedrigdosierte ASS das beste Nutzen-/Risiko-Verhältnis in der thrombozytenhemmenden Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse zeigt. Alle relevanten deutschen, europäischen und US-amerikanischen Leitlinien beinhalten entsprechende Empfehlungen zur Therapie mit niedrigdosierter ASS in einer Spanne von 75-162 mg/Tag [14, 15, 24-27].

Neben einer Langzeittherapie mit niedrigdosierter ASS erwähnen die aktuellen Leitlinien auch die Möglichkeit einer Behandlung mit Clopidogrel (als Monotherapie, indiziert für erwachsene Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend) [3]); allerdings wird Letzteres nur für Patienten empfohlen, die intolerant gegenüber ASS sind [14, 15, 24-26].

Somit entspricht niedrigdosierte ASS in der erweiterten Sekundärprävention nach einem MI dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und gilt dabei als Therapiestandard.

Fazit

Für das im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Anwendungsgebiet haben ASS und Clopidogrel eine Zulassung. Diese kommen daher zunächst als zVT in Betracht.

Für ASS wurde der patientenrelevante Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt. Clopidogrel darf gemäß Anlage III der AM-RL zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem Myokardinfarkt nur dann zu Lasten der GKV verordnet werden, wenn eine ASS-Unverträglichkeit vorliegt und wirtschaftlichere Therapiealternativen nicht eingesetzt werden können [19] (auf Basis von [28]).

Unter der Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Verordnungseinschränkung von Clopidogrel gemäß AM-RL sowie aufgrund des erwiesenen Nutzens von ASS in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse und dem vorteilhaften Nutzen-Risiko-Verhältnis einer niedrigen ASS-Dosierung kommt als zVT für Ticagrelor 60 mg im betrachteten Anwendungsgebiet nur eine niedrigdosierte ASS-Monotherapie in Betracht. Dies entspricht der vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. November 2014 festgehaltenen zVT: eine ASS-Monotherapie in einer Dosierung von 75 bis 175 mg [1].

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Studie „PEGASUS-TIMI 54“ untersuchte die Auswirkungen einer längerfristigen Behandlung von Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie mit jeweils 75 bis 150 mg ASS täglich bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (1-3 Jahre zurückliegend) und einem hohen Risiko, ein atherothrombotisches Ereignis zu entwickeln (siehe Modul 4).

Die in der PEGASUS-TIMI 54-Studie eingesetzten ASS-Dosierungen fallen somit in die vom G-BA als zVT festgelegte ASS-Dosierungsspanne.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da ein Beratungsgespräch stattgefunden hat (siehe oben).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA an AstraZeneca übermittelt.

Die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden dem Fachinfo-Service (www.fachinfo.de) entnommen.

Relevante Beschlüsse des G-BA wurden auf dessen Homepage (www.g-ba.de) recherchiert.

Weitere zitierte Publikationen im Rahmen der Darstellung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse entstammen einer internen Informationssammlung von AstraZeneca.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-093. 2015.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique[®] 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
3. Sanofi-Aventis-Group. Fachinformation Plavix[®] 75 mg Filmtabletten (Stand: September 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
4. Bayer Pharma AG. Fachinformation Aspirin[®] protect 100 mg/- 300 mg (Stand: Oktober 2014). 2014. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Coumadin[®] 5 mg (Stand: September 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
6. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xarelto[®] 2,5 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 18. Dezember 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2 in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf. Aufgerufen am: 20.01.2016.
8. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Beloc-Zok[®] (Stand: August 2014). 2014. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 10.03.2016.
9. Mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dociton[®] 10/40/80 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
10. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Pravastatin-ratiopharm[®] 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Stand: Juli 2015). 2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
11. STADAPharm GmbH. Fachinformation Fluvastatin STADA[®] 80 mg Retardtablette (Stand: März 2014). 2014. Adresse: https://www.stada.de/media/produkte/dokumente/fachinformationen/Fluvastatin_STADA_80mg_Retardtabletten_201403_ver%C3%B6ff20150304.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2016.
12. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ramipril AbZ Tabletten (Stand: September 2014). 2014. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2014-B-093 Ticagrelor. Stand: November 2014. 2015.
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie. Chronische KHK. Langfassung. 4. Auflage, 2016. Version 1. 2016. Adresse: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>. Aufgerufen am: 15.03.2016.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013

- ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949-3003.
16. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635-701.
 17. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569-619.
 18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2015.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 26. Februar 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-400/AM-RL-III_Verordnungserschraenkungen_2016-02-26.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2016.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2013. Adresse: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
 21. Collins R, Peto R, Baigent C, Sandercock P, Dunbabin D, Warlow C. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various

- categories of patients. *British Medical Journal*. 1994;308(6921):81-106.
22. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal*. 2002;324(7329):71-86.
23. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
24. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113(19):2363-72.
25. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22):2458-73.
26. Egidi G. Duale Plättchenhemmung – Neue ThrombozytenAggregationshemmer. AWMF-Registernr. 053/041. Klasse S1. 2013. Adresse: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-041_S1_Neue_Thrombozyten-Aggregationshemmer_2015-02.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2016.
27. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013;34(39):3035-87.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. 2006. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Atherosklerose

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in den westlichen Industrienationen die Volkskrankheit Nummer eins dar und führen die Todesursachenstatistik an [1]. Von besonderer Bedeutung sind aufgrund ihrer weiten Verbreitung die Atherosklerose und ihre Folgeerscheinungen, wie die KHK, der Myokardinfarkt und der Schlaganfall.

Atherosklerose ist eine schleichend fortschreitende, chronisch entzündliche Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems. Ausgangspunkt für die Entstehung einer Atherosklerose ist die Schädigung der innersten Schicht der Blutgefäßwand (Intima) und im Laufe der Zeit entstehende Lipideinlagerungen (atherosklerotische Plaques) [2, 3]. Diese krankhaften Veränderungen der Blutgefäße sind letztlich auf eine chronische Reizung der Gefäßwand zurückzuführen [2]. In erster Linie sind die großen und mittleren Arterien (Aorta, Karotiden, Koronar- und Nierenarterien sowie Becken- und Beingefäße) betroffen [2, 4]. Die Erkrankung kann allerdings alle Arterien betreffen, weshalb die Atherosklerose als eine generalisierte Erkrankung angesehen wird [4].

Je nach Lokalisation manifestiert sich die Atherosklerose unterschiedlich:

- In den Koronararterien führt sie zur KHK sowie zu deren lebensbedrohlicher Manifestation – dem ACS
- In den Hirnarterien führt sie zu einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder zu einem Schlaganfall
- In den Becken- und Beinarterien führt sie zur Entwicklung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [4]

Das Entstehen von akuten ischämischen Ereignissen ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.



Abbildung 1: Entwicklung ischämischer Ereignisse im Zeitverlauf

Die Entwicklung der Atherosklerose ist ein jahrzehntelanger Prozess, der durch progressive Veränderungen von Endothel und Gefäßwand in den betroffenen Arterien charakterisiert ist. Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus begünstigen die Entstehung der Atherosklerose und beschleunigen ihre Progression [2, 5].

Atherosklerotische Veränderungen entstehen vorwiegend an Verengungen oder Aufzweigungen von Arterien, da an diesen Stellen der gleichmäßige Blutstrom gestört wird und Scherkräfte auf das Endothel einwirken. Die daraus resultierende erhöhte Permeabilität des Endothels ermöglicht die Einlagerung von Makromolekülen, wie Lipoprotein niederer Dichte (LDL-Cholesterin), in die Intima. Dies führt wiederum zur Anreicherung von Leukozyten in der Gefäßwand, wo sie Entzündungsreaktionen auslösen und das Fortschreiten der Atherosklerose vorantreiben [6-9].

Schließlich entstehen durch die Einlagerung von LDL-Cholesterin und die Anreicherung von Leukozyten und glatten Muskelzellen in der inneren Gefäßwand die typischen atherosklerotischen Plaques. Hierbei wird zwischen instabilen und stabilen Plaques unterschieden [7, 10]. Stabile Plaques weisen einen kleinen Lipidkern und eine dickere fibröse Kappe auf. Sie verengen das Gefäßlumen – das Risiko für eine Plaqueruptur ist im Vergleich zu instabilen Plaques geringer, denn instabile Plaques sind durch einen großen Lipidkern, eine erhöhte Entzündungsaktivität sowie eine dünne Faserkappe gekennzeichnet. Sie neigen deshalb zur Plaqueruptur [7, 11].

Das Fortschreiten atherosklerotischer Gefäßerkrankungen am Herzen wird in Abbildung 2 dargestellt.

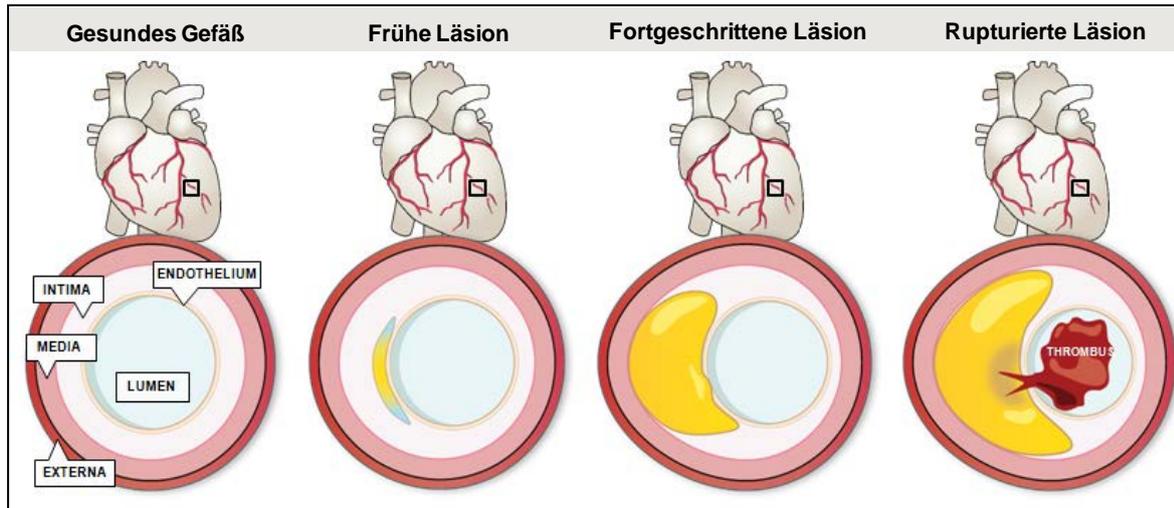


Abbildung 2: Fortschreiten des atherosklerotischen Prozesses am Herzen nach [7, 8, 12]

Verschiedene Faktoren wie die Größe und die Zusammensetzung einer Plaque bzw. der Anteil von oxidiertem LDL [11, 13] und inflammatorische Prozesse können die atherosklerotische Läsion destabilisieren und zur Ausdünnung der Faserkappe führen. Es kommt zur Erosion oder Ruptur der Plaque und zur Bildung eines Thrombus, der die betroffene Arterie teilweise oder vollständig verschließen kann [2]. Dies sind die entscheidenden Prozesse des akuten Koronarsyndroms [14].

Koronarangiographie-Untersuchungen weisen darauf hin, dass es sich bei einem ACS in der Regel nicht um einen streng lokal begrenzten Prozess an einer einzelnen Läsion handelt. ACS-Patienten haben neben der ursächlichen Läsion häufig weitere Plaquerupturen. So wurde bei 79 % der Patienten mit ACS neben der ursächlichen Läsion mindestens eine weitere aktive Plaque gefunden (siehe Abbildung 3) [14].

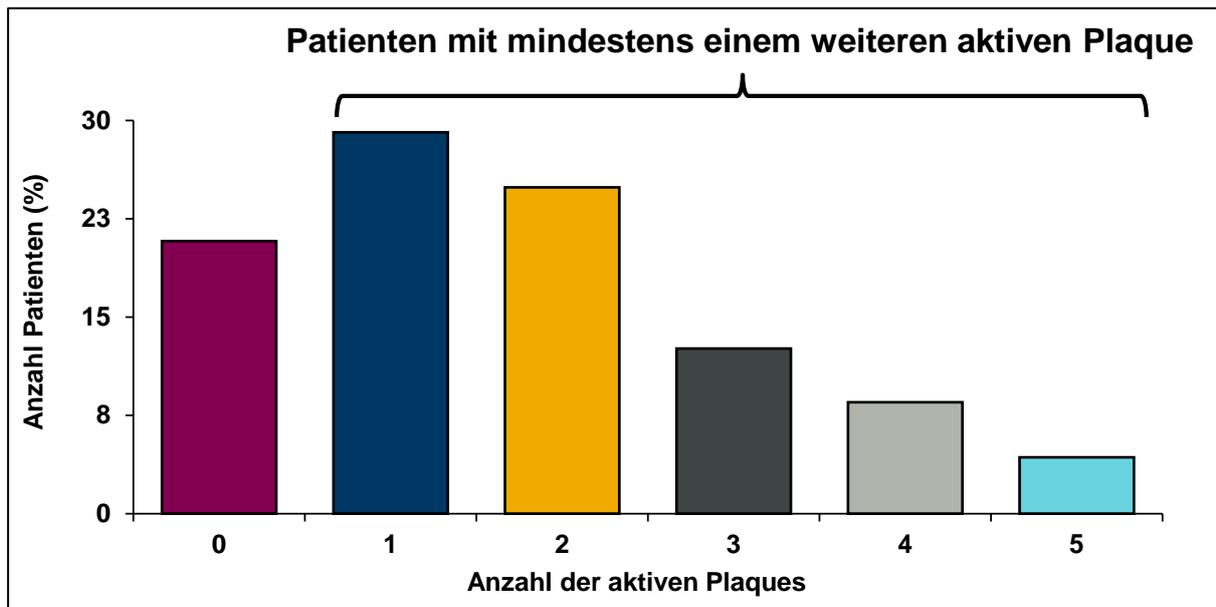


Abbildung 3: Anzahl aktiver Plaques bei ACS-Patienten [14]

Die Atherosklerose ist somit kein ausschließlich lokaler Prozess, sondern wird auch als eine systemische Erkrankung der Gefäßwand gesehen [15].

Thrombozyten spielen bei der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen eine zentrale Rolle. Infolge der entzündlichen Prozesse in der Gefäßwand kann eine – unter physiologischen Bedingungen ansonsten nicht mögliche – Adhäsion der Thrombozyten an das Endothel stattfinden. Durch Interaktion mit Leukozyten und Freisetzung pro-inflammatorischer Botenstoffe unterstützen die Thrombozyten das Gefäßremodeling und die Destabilisierung der atherosklerotischen Plaque. Es entsteht ein Teufelskreis aus Lipideinlagerung, Entzündungsreaktion und Thrombozytenanlagerung, der die Atherosklerose vorantreibt und unterhält [16-20].

Akuter Myokardinfarkt

Das ACS umfasst eine Gruppe klinischer Syndrome, die durch Koronararterienverengung/-verschluss und die daraus resultierende myokardiale Ischämie charakterisiert sind [2]. Hierzu zählen die instabile Angina pectoris und der akute MI mit oder ohne ST-Streckenhebung im Elektrokardiogramm (EKG).

Das ACS ist eine akute und unmittelbar lebensbedrohliche Form der KHK. Es wird durch Erosion oder Ruptur einer atherosklerotischen Plaque mit nachfolgender Thrombusbildung verursacht. Der Thrombus verengt oder verschließt die Koronararterie. Dadurch wird die

Versorgung des betroffenen Herzmuskelbereichs mit Sauerstoff und Nährstoffen beeinträchtigt oder gar komplett unterbrochen. Das geht in den meisten Fällen mit typischen akut auftretenden und anhaltenden Brustschmerzen (Ischämieschmerz) einher [21].

Pathologisch ist ein akuter MI durch eine längere myokardiale Ischämie mit konsekutivem myokardialen Zelltod charakterisiert. Die geschädigten Herzmuskelzellen setzen typische Biomarker wie Troponin, Myoglobin, Creatin-Kinase (CK) und Creatin-Kinase-Muskel-Hirn-Typ (CK-MB) frei.

Ein **Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung** (NSTEMI, Non-STEMI, non-ST-elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt) entsteht durch die Verengung einer Koronararterie durch einen nicht okklusiven Thrombus. Das EKG weist bei dieser Form des akuten MI keine ST-Hebungen auf, es können aber ST-Senkungen, T-Negativität oder ein unauffälliges EKG vorliegen. Im Unterschied zu instabiler Angina pectoris sind jedoch die für eine Herzmuskelnekrose charakteristischen Enzyme erhöht.

Einem **Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung** (STEMI, ST-elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt) liegt der Verschluss eines Koronargefäßes durch einen Thrombus zugrunde. Diese Form des akuten MI ist durch persistierende ST-Hebungen im EKG gekennzeichnet.

Bei STEMI-Patienten ist die frühe Mortalität höher als bei anderen Manifestationsformen des ACS, da sehr häufig das Reizleitungssystem des Herzens gestört wird und daher die Gefahr maligner Rhythmusstörungen sehr hoch ist [4]. Gemäß einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 14.500 Myokardinfarktpatienten kommt es im weiteren Zeitverlauf jedoch zu einer Angleichung der Mortalität zwischen NSTEMI- und STEMI-Infarkten, so dass die Langzeitmortalität vergleichbar ist [22].

ACS und insbesondere Myokardinfarkte entwickeln sich in der Regel auf dem Boden einer Atherosklerose [2, 4, 21].

Langfristiges Risiko für kardiovaskuläre Folgeereignisse nach einem initialen Myokardinfarkt

Patienten, die einen MI überleben, haben ein hohes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse. Dieses Risiko ist innerhalb des ersten Jahres nach dem MI besonders hoch [23]. Aber auch in den weiteren Jahren nach einem MI sind die betroffenen Patienten bezüglich schwerwiegender Folgeereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder (kardiovaskulärem) Tod stark gefährdet [24-27]:

Eine Langzeitstudie aus Großbritannien und Belgien (GRACE-Studie) zeigte, dass innerhalb von fünf Jahren nach dem initialen MI jeder fünfte Patient stirbt [28].

Auch die Ergebnisse aus dem APOLLO-Studienprogramm, einer großangelegten Vier-

Länder-Analyse mit 140.000 Myokardinfarkt-Überlebenden aus Schweden, Großbritannien, Frankreich und den USA, bestätigen das langfristig hohe Risiko nach einem initialen MI. Basierend auf einer Publikation zu den schwedischen Daten des Studienprogramms (N=108.315 Patienten mit MI) erleiden 20 % der Patienten (1 von 5), bei denen im ersten Jahr nach ihrem MI keine weiteren Ereignisse auftraten, innerhalb der nächsten 3 Jahre ein schwerwiegendes Folgeereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Eine spezifische Analyse bei Hochrisiko-Patienten zeigte sogar ein noch stärker erhöhtes Risiko konsistent über alle vier Länder [29, 30].

In Deutschland wurde im Rahmen einer multizentrischen, retrospektiven Patientenakten-Studie bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses die Charakteristika des MI und dessen Behandlung, das Folgeereignisrisiko sowie die Häufigkeit relevanter Risikofaktoren in der Versorgungsrealität untersucht [31, 32]. Im Zeitraum April bis Juni 2015 wurden die Daten von insgesamt 1.243 Patienten für die Längsschnittstudie zur Erhebung des Folgeereignisrisikos erfasst. Für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (> 1 bis ≤ 2 Jahre zurückliegend (untersuchte Kohorte, die dem hier betrachteten Anwendungsgebiet entspricht; n=426)), lag die Rate der schwerwiegenden kardiovaskulären Folgeereignisse (Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bei rund 12 % [31].

Weitere Studien, wie z.B. die PROSPECT-Studie, zeigen ebenfalls, dass das Risiko für Folgeereignisse nach MI (ACS/STEMI mit initialer perkutaner Koronarintervention (PCI)) langfristig hoch bleibt. Auch nach dem ersten Jahr nach ACS/MI steigt die kumulative Inzidenzrate kardiovaskulärer Folgeereignisse/Reinfarkte über die Zeit weiter linear an (siehe Abbildung 4 [23, 26]).

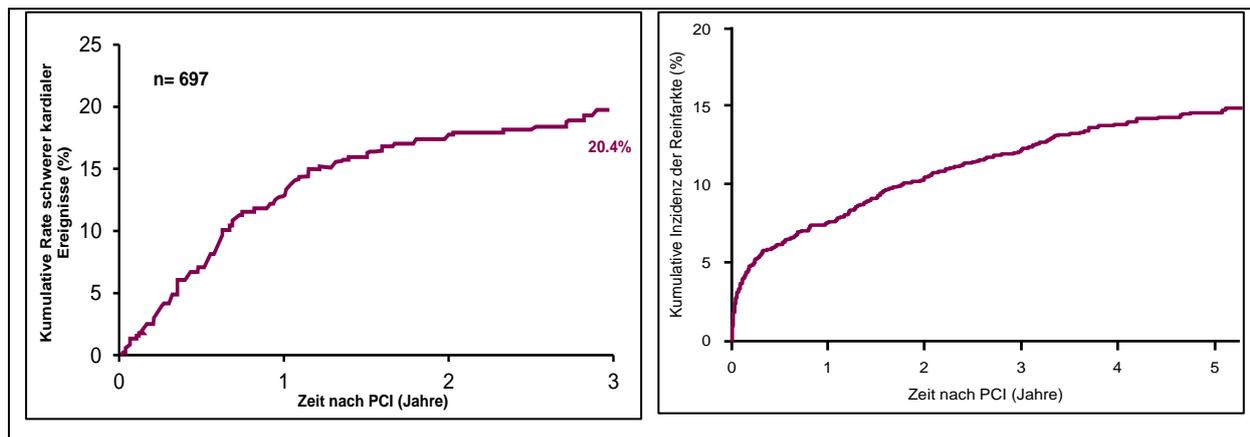


Abbildung 4: Kumulative Inzidenzrate kardiovaskulärer Folgeereignisse/Reinfarkte [23, 26]

Therapieoptionen und -empfehlungen zur langfristigen Behandlung nach einem Myokardinfarkt (> 1 Jahr zurückliegend) (erweiterte Sekundärprävention)

Vor dem Hintergrund des hohen Risikos für schwerwiegende atherothrombotische kardiovaskuläre Folgeereignisse wird bei Patienten nach einem MI in nationalen sowie internationalen Leitlinien eine umfassende und konsequente Sekundärprävention empfohlen. Diese umfasst eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung mittels niedrigdosierter ASS [33-37]. Gemäß der aktuellsten Leitlinie der ESC kann bei NSTEMI-Patienten je nach individuellem Risiko des Patienten für ischämische Ereignisse und Blutungen eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie (DAPT) mit ASS und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor auch > 1 Jahr nach dem MI in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad IIB/A) [38]. Weiterhin sind eine optimale Blutdruckeinstellung sowie eine aggressive Senkung des LDL-Cholesterins unter den niedrigsten Zielwert von 1,8 mmol/l Bestandteile einer umfassenden Sekundärprävention [33, 35, 37-39].

Um neben einer medikamentösen Behandlung eine leitliniengerechte und ganzheitliche Therapie zu gewährleisten, sollten zusätzlich zur o.g. Standardtherapie auch therapiebegleitende Maßnahmen wie Rauchstopp, Bewegungstherapie und Ernährungsumstellung berücksichtigt werden [40].

Risikostratifizierung für das Auftreten von kardiovaskulären Folgeereignissen nach einem Myokardinfarkt

Auch die europäischen Leitlinien für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen heben hervor, dass Patienten, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt überlebt haben, ein sehr hohes Risiko für das Erleiden eines tödlichen atherothrombotischen, kardiovaskulären Ereignisses haben (10-Jahres-Risiko \geq 10%) [35].

Standardisierte Instrumente für eine Risikostratifizierung von Patienten mit > 1 Jahr zurückliegendem MI im Rahmen einer erweiterten Sekundärprävention wurden bisher noch nicht entwickelt. Für die Primär- bzw. die risiko- und altersadjustierte Prävention haben sich dagegen geeignete Risikoscores etabliert (z.B. SCORE [41], PROCAM [42]), die die Entscheidung über Indikation und Art primär-präventiv-therapeutischer Maßnahmen erleichtern. Auch für Patienten mit ACS, akut dekompensierter Herzinsuffizienz oder neu aufgetretener stabiler Angina pectoris stehen aussagekräftige Instrumente für die kurzfristige (bis maximal 1 Jahr) Prognoseabschätzung zur Verfügung (z.B. TIMI [43], GRACE [44], CADILLAC [45], ADHERE [46]).

Für die Entwicklung und den späteren sicheren und kosteneffektiven Einsatz neuer thrombozytenaggregationshemmender, antikoagulatorischer, anti-atherothrombotischer und/oder antiinflammatorischer Therapien könnten Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung jedoch an Bedeutung gewinnen [47]. Kürzlich wurde ein Modell zur mittelfristigen (d.h. 20-Monats-) Prognoseabschätzung bei Patienten mit manifester

atherothrombotischer, kardiovaskulärer Erkrankung vorgeschlagen. Dieses Modell beruht auf einer Zwischenauswertung der Daten des internationalen REACH-Registers. Es berücksichtigt neben traditionellen Risikofaktoren auch den Nutzen von ASS und Statinen, die geografische Region und die im Register dokumentierten konkreten Krankheitsmanifestationen (z.B. Mehrgefäß-KHK, Herzinsuffizienz, Ereignisse in der jüngeren Vorgeschichte, Vorhofflimmern) [48].

Ein positives Nutzen-Risiko-Profil einer erweiterten Sekundärprävention z.B. durch eine verlängerte DAPT kann, so die allgemeine Annahme, zuerst bei Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für weitere atherothrombotische Ereignisse erwartet werden. Bei diesen Patienten ist entweder a) der atherosklerotische Krankheitsprozess schon weit fortgeschritten und/oder b) kommen weitere komorbiditätsspezifische Risikofaktoren hinzu, die den atherosklerotischen Prozess ihrerseits noch beschleunigen.

Die Risikofaktoren Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, zweiter vorangegangener MI, Mehrgefäß-KHK und chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung erfüllen mindestens eines der beiden oben genannten Kriterien (a oder b). Außerdem liegt eine hinreichend gesicherte Evidenz für ein deutlich erhöhtes Risiko für atherothrombotische kardiovaskuläre Folgeereignisse – einschließlich eines erhöhten Mortalitätsrisikos – für diese Risikofaktoren vor [33-35, 47, 49-59]:

Ein großer Anteil der Patienten (54-74 %) mit einem erneuten Myokardinfarkt ist über 65 Jahre alt [29]. Ein höheres Alter gilt als prognostischer Faktor für einen zweiten Myokardinfarkt sowohl bei Männern als auch bei Frauen [60] und ist zudem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (siehe Abbildung 5, [61]). Weitere Risikofaktoren, die in höherem Alter häufiger auftreten, umfassen Hypertonie, vorangegangene atherothrombotische Ereignisse und Diabetes mellitus [62]. Der Alterungsprozess ist jedoch heterogen und daher sind nicht bei allen älteren Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte die gleichen Ergebnisse zu erwarten [63].

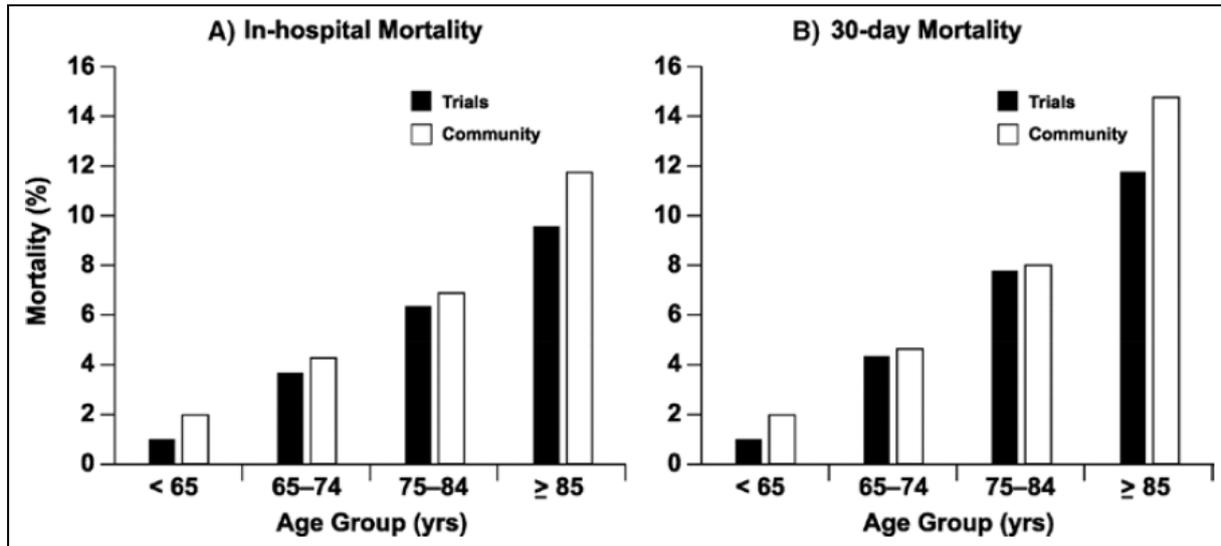


Abbildung 5: Mortalitätsraten nach Alter, Betrachtungsweise und Studientyp [61]

Diabetiker weisen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern sowohl ein erhöhtes Mortalitätsrisiko als auch ein erhöhtes Risiko für atherothrombotische Ereignisse auf [64, 65]. Ein Diabetes mellitus erhöht nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Myokardinfarkte, sondern er verstärkt auch die Auswirkungen anderer Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Hypertonie und erhöhter Cholesterinwerte [66]. So ist das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkte oder Schlaganfälle bei Diabetikern circa 2- bis 9-mal höher als bei Nicht-Diabetikern [65].

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte ein 5-7-fach erhöhtes Risiko, einen erneuten MI (inkl. tödlichen MI) zu erleiden sowie ein 3-4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA [67, 68]. Folgeereignisse müssen dabei nicht zwangsläufig im ursprünglich betroffenen Gefäßbett auftreten. Als systemische Erkrankung betrifft die Atherosklerose unabhängig von der primären klinischen Manifestation in Herz, Gehirn oder der Peripherie häufig auch klinisch noch asymptomatische Gefäßbetten [69].

Patienten mit einer Mehrgefäß-KHK haben nach einem NSTEMI ein höheres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse während des Krankenhausaufenthalts und der folgenden 6 bis 12 Monate als Patienten ohne diesen Risikofaktor [70]. Ein bedeutsamer Anteil der MI-Patienten (bis zu 65 %) leidet unter einer Mehrgefäß-KHK [71].

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung haben, je nach Krankheitsstadium und Alter, ein bis zu 50-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als Patienten ohne eine chronische Nierenerkrankung [72, 73]. Zudem ist eine Nierenfunktionsstörung, einschließlich chronischer nichtterminaler Nierenfunktionsstörung, mit einer negativen langfristigen Prognose bezüglich kardiovaskulärer Folgeereignisse und Überleben nach einem MI

assoziiert. Dies ist auf den Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate und Mikroalbuminurie zurückzuführen, die das Risiko für atherothrombotische Ereignisse und Tod erhöhen [73, 74].

Liegen mehrere der oben genannten Risikofaktoren bei einem Patienten gleichzeitig vor, ist von einer noch höheren Gefährdung durch schwerwiegende atherothrombotische kardiovaskuläre Folgeereignisse auszugehen. Es ist anzunehmen, dass die Risikofaktoren dabei additiv wirken. So wurde die additive Wirkung der Risikofaktoren für die KHK-Manifestation gezeigt (siehe Abbildung 6) [75]. Es ist davon auszugehen, dass diese Erkenntnisse auf die erweiterte Sekundärprävention übertragen werden können.

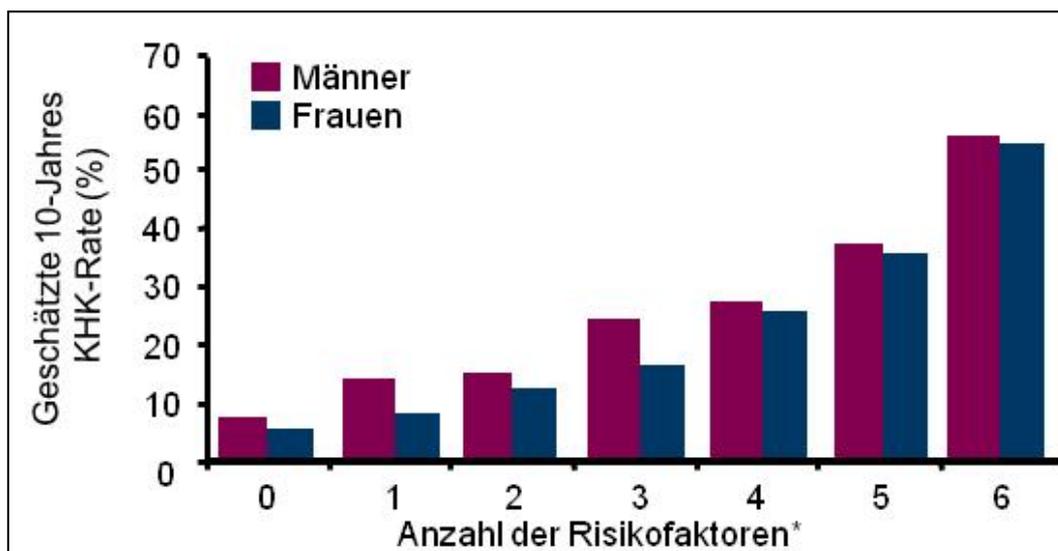


Abbildung 6: Anstieg der 10-Jahres-KHK-Rate nach Anzahl der Risikofaktoren nach [75]

Im Rahmen der Primärprävention sowie im Rahmen der derzeit etablierten frühen Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen spielen einige weitere Faktoren eine Rolle, wie z.B. die vom G-BA im Beratungsgespräch genannten Risikofaktoren Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und Rauchen [76].

Diese Risikofaktoren begünstigen die Entstehung und Progression der Atherosklerose und erhöhen damit auch das Risiko für einen Myokardinfarkt. Bei MI-Patienten finden sich deshalb diese Risikofaktoren einzeln oder häufig auch in Kombination [31, 32, 77] (siehe auch nachfolgender Abschnitt „Charakterisierung der Zielpopulation“).

Bei der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Population handelt es sich jedoch um Patienten mit einem MI > 1 Jahr zurückliegend und somit um eine erweiterte Sekundärprävention kardiovaskulärer Folgeereignisse. Entsprechend der Leitlinien und der klinischen Praxis ist davon auszugehen, dass diese Patienten zeitnah nach dem MI eine ärztliche Empfehlung zur Lebensstiländerung erhalten haben, die unter anderem einen

Rauchstopp vorsieht. Ebenso ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß Leitlinienempfehlung unmittelbar nach dem Index-MI und im weiteren Verlauf mit Statinen, Betablockern und ACE-Hemmern behandelt werden. Somit werden bei den Patienten, bei denen ein MI in der Vergangenheit aufgetreten ist, eine gegebenenfalls vorhandene Fettstoffwechselstörung und/oder Hypertonie kontrolliert. Diese Behandlungen führen zu einer bedeutsamen Reduktion des Risikos für atherothrombotische, kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu keiner entsprechenden Behandlung [35, 78-80]. Zudem werden in einschlägigen Tests, die das kardiovaskuläre Ereignisrisiko abschätzen sollen (z.B. PROCAM-Gesundheitstest, SCORE), die Blutdruck- und Cholesterinwerte abgefragt und nicht die entsprechenden Diagnosen [35, 42].

Außerdem sind die Risikofaktoren, wie sie im Rahmen der PEGASUS-TIMI 54-Studie als Einschlusskriterien definiert wurden, für die Patientenselektion besser geeignet als Fettstoffwechselstörung und Hypertonie, weil sie nicht bei fast allen Patienten vorhanden sind, und damit eine bessere Differenzierung erlauben.

Daher sind diese Komorbiditäten nicht für eine Risikostratifizierung für eine erweiterte Sekundärprävention nach einem MI geeignet. Dies wird auch durch die Ergebnisse einer Routinedaten-Studie unterstützt. Nur ein geringer Anteil von Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (circa 8 %) weist ausschließlich eine Hypertonie und/oder Fettstoffwechselstörung, aber keinen der in der PEGASUS-TIMI 54-Studie berücksichtigten Risikofaktoren auf [81].

Daher haben die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs angesprochenen Risikofaktoren Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und Rauchen für die Patienten nach MI im Rahmen der erweiterten Sekundärprävention nicht mehr den Stellenwert wie in der Primär- und frühen Sekundärprävention.

Weitere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren (etwa systemische autoimmun-entzündliche Erkrankungen, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, obstruktive Schlafapnoe, Peridontitis), für welche Wissenschaftler eine Rolle in der Pathophysiologie inflammatorischer endothelialer Dysfunktionen und somit auch bei der Beschleunigung der Atherosklerose vermuten [35], erscheinen – auch unter Berücksichtigung der Pharmakologie der hier zur Diskussion stehenden dualen Thrombozytenaggregationshemmung [82, 83] – noch zu wenig erforscht.

Charakterisierung der Zielpopulation

Mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 18. Februar 2016 ist Brilique® 60 mg in Deutschland nun auch in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen [84]:

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

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

Die Zielpopulation für Brilique® 60 mg besteht aus erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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 der Fachinformation) 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.“ [84]

Ein hohes Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses wird insbesondere durch die folgenden Risikofaktoren bestimmt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Ticagrelor 60 mg [84]):

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

Viele der oben genannten Risikofaktoren sind häufig bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte anzutreffen. Daten aus dem realen Versorgungsgeschehen in England, Frankreich, Schweden und den USA zeigen, dass ein bedeutsamer Anteil der Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte Diabetiker ist (23-49 %), mehr als einen MI (10-14 %) in der Vorgeschichte hat, eine chronisch nichtterminale Nierenfunktionsstörung aufweist (5-11 %) oder \geq 65 Jahre alt ist (55-70 %, wobei Medicare-Versicherte ausgenommen sind) (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte im internationalen Vergleich

Risikofaktor	Land				
	Frankreich ^b (n=961)	England ^b (n=4.653)	USA ^b (n=53.909)	USA ^a (n=13.492)	Schweden ^b (n=54.841)
Diabetes mellitus (%)	26,6	23,4	35,1	30,2	24,3
Zweiter vorangegangener MI (%)	13,4	14,0	12,0	9,7	16,0
Nierenerkrankung (%)	10,3	9,7	3,4	10,9	6,1
a: Patienten < 65 Jahre b: Patienten ≥ 65 Jahre Quelle: nach [29, 77]					

Basierend auf den Ergebnissen der deutschen Patientenakten-Studie (Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses) wurde die Häufigkeit der in der PEGASUS-TIMI 54-Studie als Einschlusskriterien verwendeten Risikofaktoren bei deutschen Patienten ermittelt. Die Ergebnisse der lebenden Patienten mit letztem MI vor $> 1 - \leq 2$ Jahren (untersuchte Kohorte der Querschnittstudie (N=1.204), die dem hier betrachteten Anwendungsgebiet entspricht; n=484) werden in Tabelle 3-3 präsentiert [31, 32].

Der häufigste Risikofaktor war höheres Alter (91 %), gefolgt von medikationsbedürftigem Diabetes mellitus (37 %). Circa ein Viertel der betrachteten Patienten hatte einen weiteren MI in der Vorgeschichte (23 %) oder eine Mehrgefäß-KHK (26 %). Eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde bei 15 % der Patienten festgestellt. Insgesamt zeigt sich, dass rund 60 % der Patienten mindestens zwei der Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle 3-3) [31, 32]. Dies untermauert auch im Kontext der in diesem Nutzendossier betrachteten Patientenpopulation, dass das Krankheitsgeschehen bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte überwiegend multifaktoriell beeinflusst wird.

Tabelle 3-3: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte in Deutschland

Risikofaktoren	n (%)
Lebende Patienten mit letztem MI vor >1 bis ≤2 Jahren	484 (100%) ^b
Risikofaktoren^a	
Alter ≥ 65 Jahre	441 (91,12%)
Medikationsbedürftiger Diabetes mellitus	178 (36,78%)
Dokumentierter zweiter MI	109 (22,52%)
Angiographisch gesicherter Nachweis einer Mehrgefäß-KHK	128 (26,45%)
Chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60ml/min)	72 (14,88%)
Risikofaktoren pro Patient	
1 Risikofaktor	199 (41,12%)
2 Risikofaktoren	181 (37,40%)
3 Risikofaktoren	62 (12,81%)
4 Risikofaktoren	29 (5,99%)
5 Risikofaktoren	13 (2,69%)
a: Mehrfachnennungen möglich	
b: Patienten der Querschnittstudie; Die Gesamtpopulation enthält 1.204 Patienten	
Quelle: [32]	

Fazit

Die im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation zeichnet sich durch ein sehr hohes Risiko für schwerwiegende atherothrombotische Folgeereignisse aus. Die hierfür besonders relevanten Risikofaktoren umfassen ein höheres Alter (≥ 65 Jahre), einen medikationsbedürftigen Diabetes mellitus, einen zweiten vorangegangenen MI, das Vorliegen von Mehrgefäß-KHK oder eine chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung. Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und ebenjenen Risikofaktoren wurden in der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen PEGASUS-TIMI 54-Studie berücksichtigt. Weitere ggf. relevante Risikofaktoren wie z.B. Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie und Rauchen sind im Rahmen der Indikationsstellung zur erweiterten Sekundärprävention im Vergleich zu den zuvor genannten Risikofaktoren von geringerer Bedeutung. Nichtsdestotrotz sind diese Risikofaktoren in der Patientenpopulation der PEGASUS-TIMI 54-Studie ausreichend repräsentiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Innerhalb des ersten Jahres nach einem Myokardinfarkt ist das Risiko für weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse besonders hoch.

Derzeit empfehlen die aktuell gültigen deutschen Leitlinien für Patienten mit ACS eine DAPT mit einer Therapiedauer von 1 Jahr, da „die Thrombozytenaktivierung und nachfolgende Thrombozytenaggregation [...] eine Schlüsselrolle beim Fortschreiten der arteriellen Thrombose spielt und [...] demzufolge ein zentraler therapeutischer Angriffspunkt beim akuten Koronarsyndrom ist“ [85]. Damit sollte eine ausreichende Versorgung der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach einem Myokardinfarkt nach gängigen Standards selbstverständlich sein.

Studien zeigen: Das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse nach einem Myokardinfarkt bleibt auch langfristig, d.h. > 1 Jahr nach dem Ereignis, hoch.

Gemäß Erkenntnissen aus dem APOLLO-Studienprogramm erleiden 20 % der Patienten ohne weiteres Ereignis während des ersten Jahres nach einem MI innerhalb der nächsten 3 Jahre ein Folgeereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) [29, 30]. Auch eine Studie mit deutschen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (MI > 1 - ≤ 2 Jahre zurückliegend) zeigt ein ähnliches Ergebnis: Circa 12 % der Patienten entwickelten ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Folgeereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall). Diese Zahl unterschätzt die Gesamtereignisrate jedoch, da ausschließlich lebende Patienten berücksichtigt und somit keine (kardiovaskulären) Todesfälle erfasst wurden [31]. Gemäß den Ergebnissen der GRACE-Studie versterben innerhalb von 5 Jahren nach einem MI sogar 20 % der Patienten [28]. Auch weitere Studien, wie z.B. die PROSPECT-Studie, zeigten den Anstieg der kumulativen Inzidenzrate kardiovaskulärer Folgeereignisse/Reinfarkte über die Zeit auch nach dem ersten Jahr nach ACS/MI [23, 26].

Das langfristig hohe kardiovaskuläre Risiko ist in der Regel auf eine chronische atherosklerotische Grunderkrankung der Patienten zurückzuführen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses schreitet der Prozess der Atherosklerose noch schneller voran als bei Patienten ohne ein zusätzlich erhöhtes Risiko [2, 4, 21]. Zu den Risikofaktoren dieser Patientengruppe gehören insbesondere die Faktoren, die bereits in Kapitel 3.2.1 ausführlich diskutiert wurden (siehe Kapitel 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung).

Die Therapieoptionen für Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (> 1 Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses bedürfen einer Optimierung und Erweiterung.

Leitlinienempfehlungen

Vor dem Hintergrund des langfristig hohen Risikos für schwerwiegende atherothrombotische kardiovaskuläre Folgeereignisse wird bei Patienten nach einem MI (> 1 Jahr zurückliegend) eine umfassende und konsequente Sekundärprävention empfohlen. Im Hinblick auf eine Behandlung mit TAH empfehlen nationale sowie internationale Leitlinien folgende Vorgehensweisen:

Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA)

In den von ACC/AHA verfassten Leitlinien zur Sekundärprophylaxe nach einem ACS wird der dauerhafte Einsatz von ASS in einer Dosis von 75-162 mg 1-mal täglich (Evidenzlevel A) empfohlen [37].

ESC-Leitlinie

Die ESC-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfehlen eine dauerhafte Therapie mit ASS zur Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt. Sowohl nach STEMI als auch nach NSTEMI wird ASS in einer Dosierung von 75-100 mg 1-mal täglich empfohlen [34, 35, 38, 39]. Für Patienten mit ASS-Unverträglichkeit soll ASS durch Clopidogrel ersetzt werden [39]. In der aktuellen, d.h. im Jahr 2015 aktualisierten ESC-Leitlinie für NSTEMI-Patienten wird eine DAPT mit ASS und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor weiterhin für 1 Jahr empfohlen. Je nach individuellem Risiko des Patienten für ischämische Ereignisse und Blutungen kann eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie auch > 1 Jahr nach dem MI in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad IIb/A) [38].

Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL)

Gemäß NVL stellt ASS unter anderem aufgrund der guten Beleglage bezüglich Wirksamkeit und der langjährigen Erfahrung die Substanz der ersten Wahl bei der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse dar. Daher sollten Patienten mit stabiler KHK zur Verbesserung ihrer Prognose mit 100 mg ASS täglich behandelt werden. Für den Fall, dass eine ASS-Therapie nicht angezeigt ist (ASS-Allergie, -Unverträglichkeit, -Kontraindikation), sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel ersetzt werden [33].

Sonstige in der Leitlinie genannte Empfehlungen bezüglich kombinierter antithrombotischer Therapien (z.B. Antikoagulanzen) betreffen nicht das hier relevante Anwendungsgebiet (z.B. Therapiesituationen nach koronarer Intervention oder ACS (< 1 Jahr zurückliegend)) [33], weshalb keine weiteren Ausführungen in dieser Hinsicht erfolgen.

Allen oben genannten Leitlinien ist gemein, dass sie für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet eine thrombozytenaggregationshemmende, niedrigdosierte ASS-Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse empfehlen [33-35, 37-39].

Ungedeckter Bedarf

Die Wirksamkeit einer langfristigen ASS-Therapie in der Sekundärprävention im Vergleich zu einer Kontrolltherapie wurde in einer großen Meta-Analyse (25 Studien, 29.000 Patienten) der Antiplatelet Trialists' Collaboration nachgewiesen. Eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie (hauptsächlich mit ASS) führte im Vergleich zu einer Kontrolltherapie zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 15 % und reduzierte die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall) um 30 % [86].

Trotz des mittlerweile breit etablierten Einsatzes empfohlener sekundärpräventiver Maßnahmen, vor allem ASS, bleibt das Risiko für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte weiterhin hoch:

- So lag in einer post hoc-Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie die kardiovaskuläre Ereignisrate (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) in der Subgruppe der Patienten mit Myokardinfarktanamnese im ASS-Studienarm nach 28 Monaten Beobachtungszeit bei 8,3 %. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle betrug im o.g. Beobachtungszeitraum in der Gesamtpopulation der post hoc-Subgruppenanalyse (Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) 3,4 %, und die Gesamtmortalität lag bei 5,4 % (jeweils im ASS-mono-Studienarm) [87].
- Im internationalen REACH-Register wurde innerhalb einer 4-jährigen Beobachtungszeit bei ambulanten Patienten mit stabiler KHK und MI oder Schlaganfall in der Vorgeschichte - trotz medikamentöser Behandlung mit ASS, Statinen usw. - eine kumulative kardiovaskuläre Folgeereignisrate von 18 % bzw. 21 % (je nachdem ob das ischämische Erstereignis > 1 Jahr (also wie in der PEGASUS-TIMI 54-Studie) oder ≤ 1 Jahr zurücklag) ermittelt. Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität betragen im Beobachtungszeitraum 8,8 % bzw. 13,5 % [47].

Die Festlegung der DAPT-Dauer auf 1 Jahr suggeriert, dass das Risiko für Folgeereignisse nach ACS auf diesem Zeitraum beschränkt ist. Die einjährige Begrenzung wurde jedoch lediglich aufgrund der vordefinierten Behandlungsdauer in mehreren randomisierten

interventionellen Studien [88-90] etabliert und ist nicht durch pathophysiologische Daten begründet. Auch wenn der MI > 1 Jahr zurückliegt, bleibt das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Folgeereignisse hoch [47]. Studiendaten deuten darauf hin, dass diese Patienten von einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit niedrigdosierter ASS und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor stärker profitieren könnten als von einer Behandlung mit niedrigdosierter ASS alleine [87].

Auch in der aktuellen ESC-Leitlinie für NSTEMI-Patienten wird empfohlen, je nach individuellem Risiko des Patienten für ischämische Ereignisse und Blutungen, eine Verlängerung der Therapie mit niedrigdosierter ASS und einem P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor über 1 Jahr hinaus in Betracht zu ziehen (Empfehlungsgrad IIb A) [38].

In der betrachteten Population besteht also ein hoher therapeutischer Bedarf für eine effektivere und gut verträgliche erweiterte Sekundärprävention. Auf Grundlage der vorliegenden Daten kann angenommen werden, dass auch > 1 Jahr nach einem MI ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis einer DAPT für Patienten mit einem besonders hohen Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse zu erwarten ist, wie beispielsweise bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre, medikationsbedürftigen Diabetes mellitus, zweiten vorangegangenen MI, Mehrgefäß-KHK oder chronisch nichtterminaler Nierenfunktionsstörung.

Ticagrelor 60 mg (in Kombination mit ASS) deckt diesen therapeutischen Bedarf: Es senkt die Gesamt-, kardiovaskuläre sowie KHK-bezogene Mortalität bei Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet signifikant, reduziert weitere schwerwiegende Folgeereignisse und steht den infrage kommenden Patienten als effektive Therapieoption zur Verfügung.

Basierend auf den Ergebnissen der PEGASUS-TIMI 54-Studie wurde Ticagrelor 60 mg zusätzlich zum derzeitigen Therapiestandard, einer Monotherapie mit ASS, aufgrund seines positiven Nutzen-Risiko-Profiles bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses zugelassen. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass die Therapie mit Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS in der zulassungsrelevanten Population im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie sowohl die Gesamt- als auch die kardiovaskuläre und KHK-bezogene Mortalität statistisch signifikant reduziert – es wurden Risikoreduktionen von 20 %, 29 % bzw. 28 % erreicht. Auch das Risiko für weitere schwerwiegender Folgeereignisse wurde signifikant (Myokardinfarkte; Risikoreduktion von 17 %) oder zumindest numerisch (Schlaganfälle) reduziert.

Die klinische Relevanz der Reduktion des (allgemeinen und krankheitsspezifischen) Mortalitätsrisikos und der Vermeidung schwerwiegender, zu irreversiblen Schäden führender, kardiovaskulärer Folgeereignisse durch die duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Ticagrelor 60 mg + ASS überwiegt das zu erwartende erhöhte Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einer alleinigen ASS-Therapie bei Weitem. Die

therapieassoziierten Nebenwirkungen (z.B. Blutungen, Dyspnoe) sind im Gegensatz zu den verhinderten schwerwiegenden Ereignissen, die mit hohem Mortalitätsrisiko sowie hoher kardiovaskulärer Folgeereignisrate assoziiert sind, gut kontrollierbar und reversibel (siehe Modul 4).

Da Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie statistisch signifikant reduziert, kann auch eine mit weiteren Folgeereignissen assoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität verhindert werden.

Patienten, die einen MI erlitten haben, weisen eine über ein Jahr hinaus bestehende beeinträchtigte Lebensqualität auf [91, 92]. Dies zeigt sich insbesondere in Form eines verringerten „Physical Component Scores“, der die körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Schmerzen und allgemeine Gesundheit misst [93].

Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen können ebenso durch die Verhinderung von schwerwiegenden Folgeereignissen erreicht werden.

Die Krankheitskostenstatistik des Statistischen Bundesamtes umfasst die direkten, durch die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (medizinische Versorgung, Prävention, Rehabilitation, Pflege, Verwaltung) entstehenden Kosten. Im Jahr 2008 betragen die Krankheitskosten für MI-Patienten (ICD 10 I21 (akuter MI) und I22 (rezidivierender MI)) insgesamt 1,853 Mrd. € [94]. Bei Bezug auf die vollstationären Behandlungsfälle für diese Diagnosen (211.523 Fälle [95]) ergeben sich direkte Krankheitskosten in Höhe von 8.760 € pro Fall.

Berechnungen des GKV-Spitzenverbandes zufolge wurden im Jahr 2010 über 250.000 Behandlungen aufgrund eines Myokardinfarkts durchgeführt, wobei über 1,7 Mrd. € an Kosten entstanden [96]. Bezogen auf eine einzelne Behandlung entspricht dies 6.800 € pro behandeltem MI.

Eine analoge Berechnung für Schlaganfallpatienten ist auf Basis der Krankheitskostenstatistik des Statistischen Bundesamtes nicht möglich, da hier Zweit-Schlaganfälle beim gleichen Patienten als separater Fall gezählt werden. Basierend auf Daten des Erlanger Schlaganfall-Registers konnten jedoch die jährlichen direkten Kosten eines erstmalig erlebten ischämischen Schlaganfalls errechnet werden (Bezugsjahr 2004). Im ersten Jahr betragen die durchschnittlichen Kosten 18.517 € für die folgenden 4 Jahre 5.479 € pro Jahr je Überlebendem. Die diskontierten lebenslangen Kosten für einen Schlaganfall wurden mit 43.129 € beziffert [97].

Im Rahmen einer Kosteneffektivitätsanalyse antihypertensiver Therapien wurden unter anderem die direkten, auf das Jahr 2010 inflationierten, Kosten eines MI und eines Schlaganfalls, ermittelt. Unter Verwendung öffentlicher Daten ergaben sich hierbei Kosten für einen MI in Höhe von 12.597 € im ersten Jahr und 5.870 € pro Jahr für Folgejahre. Die Kosten für Schlaganfälle betragen 20.290 € im ersten Jahr bzw. 7.453 € für Folgejahre [98].

Werden Patienten mit erhöhtem Risiko für atherothrombotische Ereignisse (z.B. auf Grundlage der zusätzlichen Risikofaktoren für den Einschluss in die PEGASUS-TIMI 54-Studie) und die damit assoziierten Kosten nach MI betrachtet, so ergeben sich langfristig höhere Ausgaben als für die Patienten ohne solche Risikofaktoren. Eine retrospektive Routinedaten-Analyse in den USA hat ergeben, dass kardiovaskulär- und allgemein-bedingte Kosten doppelt so hoch für Patienten nach MI mit diesen Risikofaktoren waren im Vergleich zu Patienten ohne diese betrachteten Risikofaktoren [99].

Fazit

Auch langfristig, d.h. > 1 Jahr nach einem Myokardinfarkt, ist das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Folgeereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) sehr hoch – circa 1 von 5 Patienten erleidet innerhalb von 3 Jahren nach einer ereignisfreien Zeit von einem Jahr nach MI ein weiteres schwerwiegendes Folgeereignis. Da auch der derzeitige Therapiestandard, eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS als Monotherapie, mit einer hohen verbleibenden Folgeereignisrate einhergeht, besteht im betrachteten Anwendungsgebiet ein therapeutischer Bedarf an wirksamen neuen Therapiestandards. Die neu zugelassene duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Ticagrelor 60 mg (in Kombination mit ASS) ist in der Lage, diesen therapeutischen Bedarf für die hier betrachtete und besonders gefährdete Population der Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte (> 1 Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses zu decken. Im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie senkt Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS das allgemeine Mortalitätsrisiko, das kardiovaskuläre und KHK-bezogene Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse (Myokardinfarkte) statistisch signifikant (siehe Modul 4). Damit einhergehend kann auch einem Verlust an Lebensqualität durch Folgeereignisse vorgebeugt sowie weitere Ressourcenverbräuche und entsprechende Aufwendungen im Gesundheitssystem reduziert werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete Anwendungsgebiet lautet „Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: [...] 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 der Fachinformation) 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.“ [84] Der Formulierung des Anwendungsgebiets entsprechend muss der Index-MI also > 1 bis ≤ 2 Jahre zurück liegen.

Gemäß Fachinformation [84] ist Ticagrelor 60 mg auch für Patienten indiziert, die ihre duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie nach einer länger als 1-jährigen Behandlungszeit für maximal 1 Jahr unterbrochen haben. Eine derartige, über 1 Jahr hinausgehende duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie, stand den hierfür infrage kommenden Patienten bisher jedoch weder zur Verfügung (keine Zulassung) noch wurde diese in den einschlägigen Leitlinien empfohlen. Daher können zu diesem Teil der zulassungskonformen Population keine epidemiologischen Daten für Deutschland ermittelt werden. Diese Teilpopulation wird daher bei der Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation nicht separat berücksichtigt.

Der sich aufgrund einer Atherosklerose der Koronararterien (siehe Abschnitt 3.2.1) entwickelnde Myokardinfarkt stellt das in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Ereignis zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland dar.

3.2.3.1 Prävalenz, Inzidenz und Mortalität des Myokardinfarkts

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des Myokardinfarkts in Deutschland wurde eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt. Die aktuellsten Daten bezüglich Prävalenz entstammen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1-Studie) des Robert Koch-Instituts (RKI), bei der 5.901 Personen in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren im Zeitraum von 2008 bis 2011 zu einem jemals aufgetretenen MI befragt wurden. Die Lebenszeitprävalenz des ärztlich diagnostizierten MI betrug insgesamt 4,7 %, wobei Männer (7,0 %) mehr als doppelt so häufig von einem MI betroffen waren als Frauen (2,5 %). Mit zunehmendem Alter ist zudem ein Anstieg der Gesamtprävalenz zu beobachten (siehe Tabelle 3-4) [100].

Tabelle 3-4: Lebenszeitprävalenzen von Myokardinfarkt bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in DEGS1 nach Altersgruppe und Geschlecht

	40 bis 49 Jahre (%, (95%-KI))	50 bis 59 Jahre (%, (95%-KI))	60 bis 69 Jahre (%, (95%-KI))	70 bis 79 Jahre (%, (95%-KI))	Gesamt (%, (95%-KI))
Frauen	0,6 (0,2–2,5)	0,1 (0,0–0,7)	4,7 (2,8–7,6)	6,0 (3,9–9,2)	2,5 (1,8–3,4)
Männer	2,3 (1,1–4,9)	3,8 (2,5–5,8)	11,9 (8,7–16,0)	15,3 (11,6–19,9)	7,0 (5,8–8,4)
Gesamt	1,5 (0,8–2,9)	2,0 (1,3–3,0)	8,2 (6,2–10,7)	10,2 (8,0–12,8)	4,7 (4,0–5,5)
KI: Konfidenzintervall					
Quelle: [100]					

Aussagen zur Inzidenz werden vom RKI mit Verweis auf das regionale Herzinfarktregister der „Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA) getroffen. Demzufolge betrug die altersstandardisierte Inzidenz (Alter 25 bis 84 Jahre) im Jahr 2013 für Erstinfarkte 402 pro 100.000 Einwohner (Männer) bzw. 208 pro 100.000 Einwohner (Frauen). Unter Einbeziehung von Reinfarkten beträgt die Inzidenz 572 pro 100.000 Einwohner (Männer) bzw. 256 pro 100.000 Einwohner (Frauen) [101].

Aus dem KORA-Register liegen ebenfalls Daten zur Mortalität des Myokardinfarkts vor: Im Jahr 2013 lag die altersstandardisierte Sterberate (Alter 25 bis 84 Jahre, tödliche Erst- und Reinfarkte) bei 281 pro 100.000 Einwohner (Männer) bzw. 138 pro 100.000 Einwohner (Frauen) [101]. Bei einem Bevölkerungsstand (Jahr 2011, ab 25 Jahre) von 29.079.653 Männern bzw. 31.485.232 Frauen [102] entspricht dies circa 81.714 tödlichen Erst- und Reinfarkten bei Männern bzw. circa 43.450 bei Frauen.

Weitere, nicht auf die Region Augsburg bezogene, epidemiologische Daten zum Auftreten von Myokardinfarkten im realen Versorgungsgeschehen können den Ergebnissen einer für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Routinedaten-Studie aus dem Betriebskrankenkassen (BKK)-System entnommen werden (siehe ab Abschnitt 3.2.3.3.1).

3.2.3.2 Prävalenz von Risikofaktoren

Das hier betrachtete Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses [84]. Dieses Risiko wird bestimmt durch eine Reihe von Risikofaktoren, deren klinische Relevanz und Prävalenz im Anwendungsgebiet bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt wurde. Basierend auf den Ergebnissen einer deutschen Patientenakten-Studie (Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses)⁴ wurde ermittelt, dass der am häufigsten auftretende Risikofaktor ein höheres

⁴ Die Ergebnisse basieren auf der Kohorte der lebenden Patienten mit letztem MI vor > 1 - ≤ 2 Jahren (Kohorte, die dem hier betrachteten Anwendungsgebiet entspricht; n=484 (Datenbasis: Querschnittstudie (N=1.204))).

Alter (≥ 65 Jahre) (91 %) war, gefolgt von einem medikationsbedürftigen Diabetes mellitus (37 %). Circa ein Viertel der betrachteten Patienten hatte einen weiteren MI in der Vorgeschichte (23 %) oder eine Mehrgefäß-KHK (26 %). Eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde bei 15% der Patienten festgestellt. Circa 60 % der Patienten wiesen mindestens zwei Risikofaktoren auf (siehe Tabelle 3-3 [32]). Das gleichzeitige Vorliegen multipler Risikofaktoren führt zu einem zusätzlich erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Folgeereignisse [75].

3.2.3.3 Anzahl der Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor

Obwohl die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete erweiterte Sekundärprävention vor dem Hintergrund der Versorgung von MI-Patienten von großer Bedeutung ist (siehe Abschnitt 3.2.2), liegen für die das Anwendungsgebiet umfassende Patientenpopulation keine ausreichend differenzierten öffentlich verfügbaren epidemiologischen Angaben vor.

Daher wurde zur Schätzung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation eine Studie mit GKV-Routinedaten durchgeführt [81]. Solche Daten dokumentieren die behandelte Erkrankung (Diagnosen), die erbrachten Leistungen sowie die Kosten und können über ihren ursprünglichen Verwendungszweck (Abrechnung zwischen Leistungserbringern und Krankenversicherung) hinaus für epidemiologische Fragestellungen verwendet werden [103]. Die Datenbasis der durchgeführten Studie bildeten die Daten von 3.380.344 Personen, die zum Stichtag 31. Dezember 2014 bei den deutschen BKKn versichert waren. Die Methodik der Auswertung wird nachfolgend dargestellt.

3.2.3.3.1 Methodik der Routinedaten-Studie aus dem BKK-System

Identifikation der Myokardinfarkt-Patienten

Die Patienten mit einem MI wurden anhand stationärer Aufenthalte identifiziert, wobei die in Tabelle 3-5 genannten Diagnosen berücksichtigt wurden.

Tabelle 3-5: In der Routinedaten-Studie berücksichtigte stationäre Myokardinfarkt-Diagnosen

ICD-10	Diagnosen	Kategorie
I21.0	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand	STEMI
I21.1	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand	STEMI
I21.2	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	STEMI
I21.3	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	STEMI
I21.4	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt	NSTEMI
I21.9	Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet	STEMI
NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung Quelle: [81]		

Risikofaktoren

Die prädefinierten Risikofaktoren wurden in den Daten zu stationären Behandlungen (erste drei Hauptentlassungsdiagnosen), ambulanten Behandlungen, Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld (Arbeitsunfähigkeits-Diagnosen) sowie anhand von entsprechenden Arzneimittelverordnungen identifiziert. Folgende Kriterien bzw. Charakteristika waren als Risikofaktoren definiert:

- Alter mindestens 63 Jahre bei MI⁵
- Mindestens ein weiterer MI in der Vergangenheit
- Behandlungsbedürftiger⁶ Diabetes mellitus
- Angiographisch nachgewiesene Mehrgefäß-Erkrankung
- Niereninsuffizienz (ohne terminale Niereninsuffizienz)

Patientenkohorten

Folgende Patientenkohorten wurden gebildet und jeweils ausgewertet (siehe Tabelle 3-6). Da sich die Betrachtung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation gemäß Dossievorlage auf einen Jahreszeitraum beziehen soll, beschränkt sich die nachfolgende Darstellung auf die Anzahl inzidenter Patienten.

⁵ Diese Patienten erreichen innerhalb von einem für Ticagrelor 60 mg zulassungsrelevanten Zeitraum von 2 Jahren nach dem Myokardinfarkt das Einschlusskriterium Alter \geq 65 Jahre. Da die Risikofaktoren für den Zeitraum ab MI bis 2 Jahre danach geprüft werden, ist hier das Alter von 63 Jahren entscheidend.

⁶ Diabetes mellitus wurde als behandlungsbedürftig eingestuft, falls mindestens eine relevante Verordnung dokumentiert war.

Inzident sind Patienten, für die im Betrachtungszeitraum der Jahre 2008 bis 2014 eine I21-Diagnose (akuter Myokardinfarkt) (Kohorte I) vorlag. Für die Kohorten II - Va gilt für den Betrachtungszeitraum 2008 bis 2014 folgendes:

Alle lebenden Patienten mit letztem MI im Jahr vor der Betrachtung sind im Jahr der Betrachtung (Stichtag: 31. Dezember des jeweiligen Jahres) inzident, wenn sie im Jahr vor der Betrachtung (2008 bis 2014) eine akute MI-Kodierung (akuter Infarkt) mit Krankenhauseinweisung und im jeweiligen Betrachtungsjahr mindestens einen Versichertentag aufwiesen.

Tabelle 3-6: Beschreibung der in der Routinedaten-Studie ausgewerteten Patientenkohorten

Kohorte	Bezeichnung
I	Patienten mit MI
II	Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte
IIIa	Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor
IVa	Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller Kontraindikationen für Ticagrelor 60 mg [84]
Va	Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller Kontraindikationen für Ticagrelor 60 mg und unter Ausschluss von Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird (siehe Warnhinweise der Fachinformation) [84]
MI: Myokardinfarkt Quelle: [81]	

Die Ergebnisdarstellung in den folgenden Abschnitten beschränkt sich auf die Beschreibung der Inzidenz der Erkrankung für die relevanten Patientenkohorten (Kohorten I, II und IIIa). Die Ergebnisse zu denjenigen Patientenkohorten, die für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation relevant sind (Kohorten IVa, Va), sind in Abschnitt 3.2.4 dargestellt.

Die präsentierten Patientenzahlen beziehen sich jeweils auf das Jahr 2014. Die entsprechenden Patientenzahlen für 2016 wurden anhand des Verlaufs der Ergebnisse für die Jahre 2008 bis 2014 geschätzt und als „Prognose“ bezeichnet.

Die jeweiligen Patientenzahlen wurden unter Berücksichtigung der Alters- und Geschlechtsstruktur der GKV-Gesamtpopulation entsprechend adjustiert.

Ausführliche Ergebnisse zu allen ausgewerteten Kohorten sind dem Ergebnisbericht zu entnehmen [81].

3.2.3.3.2 Ergebnisse der Routinedaten-Studie aus dem BKK-System

Es ergaben sich folgende Ergebnisse bezüglich Inzidenz für Patienten mit einem MI und für Patienten mit MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor.

Kohorte I: Patienten mit MI

Tabelle 3-7: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte I

Altersgruppen	Männer	Frauen	Gesamt
unter 30 Jahre	257	83	340
30-39 Jahre	1.366	331	1.697
40-49 Jahre	7.525	1.663	9.188
50-59 Jahre	19.013	5.629	24.642
60-69 Jahre	22.633	8.272	30.905
70-79 Jahre	33.678	20.962	54.640
ab 80 Jahre	25.591	34.600	60.191
alle Altersgruppen	110.063	71.540	181.603

Quelle: Tabelle 12 in [81]

Basierend auf der durchgeführten Routinedaten-Studie betrug die Anzahl inzidenter Patienten mit einem MI im Jahr 2014 181.603 GKV-Patienten. Mit Ausnahme der Altersgruppe über 80 Jahre war die Anzahl Männer in Kohorte I wesentlich höher als die Anzahl Frauen. Männer waren in der Altersgruppe 70-79 Jahre am stärksten vertreten, Frauen in der Altersgruppe ab 80 Jahre.

Kohorte II: Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte

Tabelle 3-8: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte II

Altersgruppen	Männer	Frauen	Gesamt
unter 30 Jahre	375	83	458
30-39 Jahre	1.015	214	1.229
40-49 Jahre	5.795	1.644	7.439
50-59 Jahre	16.094	4.461	20.555
60-69 Jahre	19.055	7.101	26.156
70-79 Jahre	25.169	14.708	39.877
ab 80 Jahre	17.845	23.255	41.100
alle Altersgruppen	85.348	51.466	136.814

Quelle: Tabelle 21 in [81]

Für das Jahr 2014 betrug die Inzidenz für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte im Jahr 2014 136.814 GKV-Patienten. Die Verteilung der Geschlechter entspricht derjenigen in

Kohorte I.

Kohorte IIIa: Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor

Tabelle 3-9: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte IIIa

Altersgruppen	Männer	Frauen	Gesamt
unter 30 Jahre	40	-	40
30-39 Jahre	425	78	503
40-49 Jahre	3.796	822	4.618
50-59 Jahre	11.621	2.591	14.212
60-69 Jahre	17.874	6.632	24.506
70-79 Jahre	25.169	14.708	39.877
ab 80 Jahre	17.845	23.255	41.100
alle Altersgruppen	76.770	48.086	124.856

Quelle: Tabelle 39 in [81]

Für das Jahr 2014 betrug die Inzidenz für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor 124.856 GKV-Patienten. Auch unter Berücksichtigung von für die Entwicklung schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse relevanter Risikofaktoren entspricht die Geschlechterverteilung derjenigen in Kohorte I und II.

Zusammenfassung

Tabelle 3-10: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in den Kohorten I, II und IIIa

Kohorte	Beschreibung Kohorte	Anzahl GKV-Patienten im Jahr 2014		
		Männer	Frauen	Gesamt
I	Patienten mit MI	110.063	71.540	181.603
II	Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte	85.348	51.466	136.814
IIIa	Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor	76.770	48.086	124.856

Quelle: [81]

In der Gesamtsicht lässt sich aus den betrachteten Kohorten der Routinedaten-Studie ableiten, dass Männer in allen Kohorten stärker vertreten sind als Frauen. Den Ergebnissen ist ebenfalls zu entnehmen, dass fast alle Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte mindestens einen für die Entwicklung eines schwerwiegenden kardiovaskulären Folgeereignisses relevanten Risikofaktor aufweisen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Rahmen der oben beschriebenen Routinedaten-Studie wurden die ermittelten Patientenzahlen auf die nächsten 5 Jahre mittels einfacher linearer Regression hochgerechnet. Das Kalenderjahr ging als unabhängige Variable in die Regression ein. Die Hochrechnung in den Strata nach Alter und Geschlecht ging als abhängige Größe in die Regression ein.

Für die Jahre 2011 bis 2020 ergeben sich die in Tabelle 3-11 angegebenen Inzidenzen.

Tabelle 3-11: Inzidenzen in den Jahren 2011 bis 2020

Kohorte	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
I	192.649	198.082	190.124	181.603	193.662	195.588	197.514	199.441	201.367	203.294
II	119.485	128.307	135.952	136.814	145.837	152.273	158.710	165.147	171.584	178.020
IIIa	109.187	118.321	124.817	124.856	133.819	139.805	145.791	151.777	157.762	163.748

Prognosen sind *kursiv* dargestellt.
Quelle: [81]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ticagrelor 60 mg + ASS	120.379 - 122.850	104.357 - 106.500

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

3.2.4.1 Für die Quantifizierung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation relevante Patientenkohorten der Routinedaten-Studie

Zur Quantifizierung der Anzahl Patienten in der GKV, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg in dem in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiet

„Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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 der Fachinformation) 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.“

gemäß Zulassung infrage kommt, werden weitere Ergebnisse der Routinedaten-Studie aus dem BKK-System (siehe Abschnitt 3.2.3.3) herangezogen. Diese hierfür relevanten Patientenkohorten sind

- Kohorte IVa: Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ticagrelor (Details siehe unten)
- Kohorte Va: Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller relevanten Kontraindikationen und unter Ausschluss von Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor nicht

empfohlen wird

Kontraindikationen und Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird

Die gemäß Fachinformation [84] für eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg bestehenden Kontraindikationen wie auch die Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird, wurden analog zu den Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2.3.3.1) in den Daten gesucht. Hierbei wurden nur solche Kontraindikationen und Warnhinweise erfasst, die dauerhaft bestehen. Folgende Kriterien bzw. Charakteristika wurden berücksichtigt [81]:

- Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg:
 - Intrakranielle Blutungen
 - Schwere Leberfunktionsstörung
 - Begleittherapien mit starken CYP3A4-Inhibitoren: Es wurden die folgenden Begleittherapien mit den folgenden starken CYP3A4-Inhibitoren bzw. in Kombination mit anderen Pharmazeutika gemäß Fachinformation berücksichtigt: Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir und Nefazodon. Das ebenfalls für eine Behandlung mit Ticagrelor kontraindizierte Clarithromycin wurde nicht berücksichtigt, da es sich hierbei um ein lediglich kurzfristig bzw. vorübergehend eingesetztes Arzneimittel zur Behandlung akuter und chronischer Infektionen handelt.
- Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird:
 - Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Vorgeschichte
 - Dialysepatienten
 - Patienten mit Harnsäurenephropathie
 - Patienten, die Mutterkornalkaloide erhalten

3.2.4.2 Ergebnisse der Routinedaten-Studie aus dem BKK-System für die Quantifizierung der Zielpopulation

Für die zur Quantifizierung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation relevanten Patientenkohorten der Routinedaten-Studie ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

Kohorte IVa: Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller relevanten Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ticagrelor

Tabelle 3-13: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte IVa

Altersgruppen	Männer	Frauen	Gesamt
unter 30 Jahre	40	-	40
30-39 Jahre	388	78	466
40-49 Jahre	3.729	803	4.532
50-59 Jahre	11.394	2.485	13.879
60-69 Jahre	16.563	6.140	22.703
70-79 Jahre	22.618	13.648	36.266
ab 80 Jahre	15.716	21.315	37.031
alle Altersgruppen	70.448	44.469	114.917

Quelle: Tabelle 75 in [81]

Für das Jahr 2014 betrug die Inzidenz für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller Patienten mit Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ticagrelor 114.917 GKV-Patienten. Wie in den vorangegangenen Kohorten I bis IIIa waren Männer in allen Altersgruppen, mit Ausnahme der Altersgruppe ab 80 Jahre, stärker vertreten als Frauen.

Kohorte Va: Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller relevanten Kontraindikationen und unter Ausschluss von Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor nicht empfohlen wird

Tabelle 3-14: Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2014 in der Kohorte Va

Altersgruppen	Männer	Frauen	Gesamt
unter 30 Jahre	40	-	40
30-39 Jahre	369	78	447
40-49 Jahre	3.611	765	4.376
50-59 Jahre	10.520	2.273	12.793
60-69 Jahre	14.895	5.460	20.355
70-79 Jahre	18.473	11.446	29.919
ab 80 Jahre	12.248	17.057	29.305
alle Altersgruppen	60.156	37.079	97.235

Quelle: Tabelle 111 in [81]

Für das Jahr 2014 betrug die Inzidenz für Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und mindestens einem Risikofaktor sowie abzüglich aller Patienten mit Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg und unter Ausschluss von Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg nicht empfohlen wird, 97.235 GKV-Patienten. Mit Ausnahme der Altersgruppe ab 80 Jahre waren Männer in dieser Kohorte wesentlich häufiger vertreten als Frauen. Die meisten Männer dieser Kohorte fanden sich in der Altersgruppe 70-79 Jahre, die meisten Frauen in der Altersgruppe ab 80 Jahre. Mit steigendem Alter ist ein deutlicher Anstieg der Myokardinfarktinzidenz festzustellen.

3.2.4.3 Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

In Kohorte Va werden im Vergleich zu anderen in der Routinedaten-Studie untersuchten Kohorten (siehe Tabelle 3-6) die meisten Angaben der Fachinformation von Ticagrelor 60 mg [84] berücksichtigt. Entsprechend bildet diese Kohorte Va die Grundlage für die Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

Da sich die Betrachtung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation gemäß Dossievorlage auf einen Jahreszeitraum beziehen soll, wird zur diesbezüglichen Quantifizierung die Anzahl inzidenter Patienten im zuletzt verfügbaren Datenjahr 2014 zurückgegriffen (Tabelle 3-14, n=97.235). Die in der Routinedaten-Studie ermittelten Patientenzahlen wurden für alle betrachteten Kohorten mittels linearer Regression für die nächsten 5 Jahre prognostiziert (siehe hierzu auch Angaben zu Tabelle 3-11). Für das Jahr 2016 ergaben sich 107.143 inzidente GKV-Patienten in Kohorte Va.

Die Anwendung von Ticagrelor erfolgt gemäß Fachinformation [84] in Kombination mit ASS. Folglich kommen Patienten, bei denen eine Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für ASS vorliegt, für eine Behandlung mit Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS nicht in Frage. Der Anteil Patienten, der eine Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für ASS aufweist, liegt schätzungsweise zwischen 0,6 % (untere Grenze für Hypersensitivität bzw. Unverträglichkeit für ASS [104]) und 2,6 % (Anteil Patienten in der PLATO-Studie, die nach der Randomisierung mit Ticagrelor allein behandelt wurden und entsprechend Unverträglichkeiten bzw. Kontraindikationen für ASS aufwiesen [89]). Dies muss bei der Quantifizierung der Zielpopulation entsprechend berücksichtigt werden (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation

Patientenpopulation	Anzahl Patienten
GKV-Patienten in Kohorte Va (Jahr 2014)	97.235
GKV-Patienten in Kohorte Va (Prognose für das Jahr 2016)	107.143
GKV-Patienten in Kohorte Va (Prognose für das Jahr 2016) nach Ausschluss von Patienten mit ASS-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen (0,6% - 2,6%)	104.357 - 106.500
Anzahl Patienten in der Zielpopulation basierend auf Kohorte Va (Prognose für das Jahr 2016) nach Ausschluss von Patienten mit ASS-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen (0,6% - 2,6%)	120.379 - 122.850 ⁷

Unter Berücksichtigung einer etwaigen ASS-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation beträgt die Anzahl derjenigen GKV-Patienten, die für eine Behandlung mit Ticagrelor (in Kombination mit ASS) in dem in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiet in Frage kommt, zwischen 104.357 und 106.500 GKV-Patienten.

Die Anzahl der Patienten (bzw. GKV-Patienten) in der Zielpopulation in Tabelle 3-12 und Tabelle 3-15 umfasst somit 120.379 - 122.850 (bzw. 104.357 - 106.500 GKV-) Patienten und basiert auf der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Routinedaten-Studie [81] bzw. der dort untersuchten Kohorte Va.

Diskussion

Um die Repräsentativität des zugrunde gelegten Versichertenkollektivs für die gesamte GKV-Population zu überprüfen, wurden die Alters- und Geschlechtsverteilung mit der GKV-Gesamtpopulation in Deutschland verglichen.

Die folgende Tabelle 3-16 stellt die nach Alter und Geschlecht getrennten Versichertengruppen des BKK-Versichertenkollektivs zum Stichtag 31. Dezember 2014 (N=3.380.344) der Gesamtzahl der gesetzlich Versicherten in Deutschland (N=70.323.785) zum 1. Juli 2014 gegenüber.

⁷ Die Anzahl Patienten in der Zielpopulation wurde ausgehend von der Zahl der GKV-Patienten berechnet. Der Anteil der GKV-Versicherten wurde unter Verwendung der in Abschnitt 3.2.4 der Dossiervorlage genannten Quelle bestimmt (2011: 69.637.000 GKV-Versicherte [105] / 80.327.900 Einwohner zum 31.12.2011 [106] = 86,69%).

Tabelle 3-16: Vergleich der Versichertenkollektive in 2014

	Versichertenkollektiv ^a				GKV-Population ^b			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Altersgruppe	N	%	N	%	N	%	N	%
unter 30	518.458	15,3%	476.071	14,1%	10.659.473	15,2%	10.256.960	14,6%
30-39	217.930	6,4%	213.946	6,3%	4.186.867	6,0%	4.339.539	6,2%
40-49	281.460	8,3%	268.434	7,9%	4.834.539	6,9%	5.254.903	7,5%
50-59	292.555	8,7%	263.371	7,8%	5.198.043	7,4%	5.695.811	8,1%
60-69	188.585	5,6%	177.686	5,3%	3.605.155	5,1%	4.224.734	6,0%
70-79	162.751	4,8%	156.180	4,6%	3.356.805	4,8%	4.338.120	6,2%
ab 80	65.541	1,9%	97.376	2,9%	1.481.549	2,1%	2.891.287	4,1%
Gesamt	1.727.280	51,1%	1.653.064	48,9%	33.322.431	47,4%	37.001.354	52,6%
	3.380.344				70.323.785			
<p>a: Es werden nur Versicherte berücksichtigt, die zum Stichtag 31. Dezember 2014 bei der entsprechenden Krankenkasse versichert sind.</p> <p>b: Die Zahlen sind der Mitgliederstatistik (KM6) des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen und spiegeln die Mitgliederzahlen in der GKV zum 1. Juli 2014 (Stichtag) wider. Diese Quelle ist online als Excel-Datei abrufbar unter: www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html.</p> <p>Quelle: [81]</p>								

Für bestimmte Altersgruppen sind Unterschiede bezüglich der prozentualen Anteile, die diese Gruppe ausmachen, ersichtlich. So besteht bspw. die GKV-Population aus 52,6 % weiblichen und 47,4 % männlichen Versicherten. Im Versichertenkollektiv sind die Männer hingegen leicht in der Überzahl (51,1 % zu 48,9 %). Zur Berücksichtigung dieser Unterschiede erfolgte bei der anschließenden Hochrechnung der Patienten aus dem BKK-Versichertenkollektiv auf die GKV-Gesamtpopulation eine entsprechende Adjustierung nach Alter und Geschlecht.

Die Hochrechnung auf die Population der GKV erfolgt unter Rückgriff auf die Mitgliederstatistik (KM6) des Bundesministeriums für Gesundheit⁸. Für jedes Jahr der Hochrechnung werden dabei in den Strata nach Alter und Geschlecht die Kennzahlen des ausgewerteten Versichertenkollektivs mit den Versichertenzahlen der GKV in diesen Strata multipliziert. Die Gesamtanzahlen der Erkrankten in der GKV werden aus den Summen über die Strata gebildet. Daraufhin resultieren die Anzahl Patienten der GKV-Population aus dem Quotienten der aufsummierten Erkrankten in der GKV und der Anzahl aller Versicherten der GKV des jeweiligen Jahres.

⁸ www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html

Die Gegenüberstellung des ausgewerteten Versichertenkollektivs mit der Gesamtzahl der gesetzlich Versicherten in Deutschland (siehe oben Tabelle 3-16) zeigt, dass das Versichertenkollektiv näherungsweise repräsentativ für die GKV-Population ist. Die Adjustierung nach Alter und Geschlecht bei der Hochrechnung hat daher auch nur einen geringen Einfluss auf die Patientenzahlen (d.h. die Patientenzahlen im ausgewerteten Versichertenkollektiv unterscheiden sich nur geringfügig von den entsprechenden Hochgerechneten für die GKV).

Des Weiteren wurde die Plausibilität der herangezogenen Daten der BKK-Versicherten unter Einbeziehung von Kennzahlen zu Inanspruchnahmen und Kosten in allen Leistungsbereichen geprüft. Zu diesem Zweck wurden auch Vergleichszahlen anderer Kassenarten herangezogen. Die verwendeten Daten der BKK-Versicherten haben sich dabei als plausibel erwiesen.

Die externe Validität der Ergebnisse der Routinedaten-Studie wurde zusätzlich anhand veröffentlichter Registerdaten überprüft. Dem KORA-Register [101] können diesbezüglich folgende Daten entnommen werden (Tabelle 3-17):

Tabelle 3-17: Myokardinfarkt-Raten pro 100.000 Einwohner nach Geschlecht aus dem KORA-Register

	Myokardinfarkt-Raten pro 100.000 Einwohner nach Geschlecht aus dem KORA-Register (2013) [101]		Überlebende 28 Tage nach Erst-/Re-Infarkt ^c	GKV-Population ^d	Überlebende 28 Tage nach Erst-/Re-Infarkt mit Bezug auf GKV-Population ^e
	Inzidenz Erst- und Re-Infarkte ^a	Tödliche Erst- und Re-Infarkte ^b			
Männer	572	281	291	33.322.431	96.968
Frauen	256	138	118	37.001.354	43.661
Summe					140.629

a: Im Zeitraum von 28 Tagen tödliche und nichttödliche Erst- und Reinfarkte
b: Im Zeitraum von 28 Tagen tödliche Erst- und Reinfarkte
c: Manuell errechnet als Differenz der anderen beiden Spalten
d: Tabelle 3-16
e: Beispielrechnung: $33.322.431 / 100.000 * 291 = 96.968$

Dem KORA-Register zufolge beträgt die Anzahl Patienten, die einen MI überlebt haben, im Jahr 2013 circa 140.629 Patienten. Im Vergleich dazu beträgt die Anzahl Patienten in der Kohorte II (Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte) der Routinedaten-Studie 136.814. Die Ergebnisse der Routinedaten-Studie können somit als plausibel und valide angesehen werden.

Die Patientenzahlen für 2016 stammen aus einer Regressionsrechnung, die auf den Ergebnissen der vorherigen Jahre basiert. Daher sind diese Schätzungen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden.

Es erscheint plausibel, dass die Patientenzahlen im Zeitverlauf ansteigen, da aufgrund des demografischen Wandels auch das ausgewertete Versichertenkollektiv älter wird und daher mehr Myokardinfarkte zu erwarten sind. Die Vorhersagen werden immer unsicherer je weiter in die Zukunft geblickt wird.

Weitere Unsicherheiten bestehen aufgrund der Schätzung der ASS-Unverträglichkeit und Kontraindikationen, die hier anhand publizierter Daten quantifiziert wurden. Nichtsdestotrotz stellen die angegebenen Patientenzahlen die bestmögliche Schätzung dar, wobei auch die unterschiedlichen verfügbaren Angaben bezüglich ASS-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikationen für die Bildung einer Spanne berücksichtigt wurden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ticagrelor 60 mg + ASS	gesamte Zielpopulation	beträchtlich	104.357 - 106.500

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-18 entstammen Modul 4, Abschnitt 4.4.3 und Tabelle 3-12.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sowohl die retrospektive Patientenakten-Studie mit Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses in Deutschland als auch die Routinedaten-Studie aus dem BKK-System zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankungen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt und sind derzeit nicht öffentlich verfügbar.

Weitere zitierte Publikationen im Rahmen der Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs entstammen einer internen Informationssammlung von AstraZeneca.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Aktueller Deutscher Herzbericht 2014 - Erfolgreiche Herzmedizin: Herzinfarktsterblichkeit stark gesunken - kardiologische Versorgung auf hohem Niveau. 2014. Adresse: <http://dgk.org/daten/PA-Herzbericht-26012015-final.pdf>. Aufgerufen am: 10.02.2016.
2. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. Mayo Clinic Proceedings. 2009;84(10):917 - 38.

3. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;2006(83):456S - 60S.
4. Gämperli O, Husmann M, Luft A, Steffel J, Lüscher T. Atherosklerose und Folgeerkrankungen. *Herz-Kreislauf*. Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 57-86.
5. Ross R, Epstein FH. Atherosclerosis - An inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115 - 26.
6. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66.
7. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;2005(111):3481 - 8.
8. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis: From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(9):A33 - A46.
9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;473:317 - 25.
10. Wentzel J, Chatzizisis YS, Gijzen FJH, Giannaglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovascular Research*. 2012;2012(96):234 - 43.
11. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;2000(82):361 - 6.
12. Libby P, Simon DI. Inflammation and Thrombosis: The Clot Thickens. *Circulation*. 2001;2001(103):1718 - 20.
13. Shah P. Pathophysiology of Coronary Thrombosis: Role of Plaque Rupture and Plaque Erosion. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2002;44(5):357 - 68.
14. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106(7):804-8.

15. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-95.
16. Gawaz M, Stellos K, Langer HF. Platelets modulate atherogenesis and progression of atherosclerotic plaques via interaction with progenitor and dendritic cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(2):235-42.
17. Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in Atherothrombosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(1):59 - 68.
18. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2015;6(98):1 - 11.
19. Brogan GX. Bench to Bedside: Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes and Implications for Therapy. *Academic Emergency Medicine*. 2002;9(10):1029 - 44.
20. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(12):3378 - 84.
21. Herold G. Koronare Herzerkrankung (KHK). *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2015.
22. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis M, Lenzen M, Simoons ML, van Domburg RT. Changes in clinical profile, treatment, and mortality in patients hospitalised for acute myocardial infarction between 1985 and 2008. *Public Library of Science One*. 2011;6(11):e26917.
23. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011;364(3):226-35.
24. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Clinical outcome after acute coronary syndrome in Japanese patients: an observational cohort study. *Journal of cardiology*. 2010;55(1):69-76.
25. Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 2005;143(11):785-92.

26. Kikkert WJ, Hoebers LP, Damman P, Lieve KV, Claessen BE, Vis MM, et al. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(2):229-35.
27. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2013;77(2):439-46.
28. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal*. 2010;31(22):2755-64.
29. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung S-C, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2016.
30. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163-70.
31. AstraZeneca Germany. Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event (Data on file). 2016.
32. AstraZeneca Germany. Retrospective patient record study in German patients who had a myocardial infarction and are at high risk to develop a recurrent event (Tables (final report), Kaplan-Meier figures) (Data on file). 2016.
33. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie. Chronische KHK. Langfassung. 4. Auflage, 2016. Version 1. 2016. Adresse: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>. Aufgerufen am: 15.03.2016.
34. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force

- on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949-3003.
35. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635-701.
 36. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113(19):2363-72.
 37. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22):2458-73.
 38. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2015.
 39. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569-619.
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2014-B-093 Ticagrelor. Stand: November 2014. 2015.
 41. European Society of Cardiology. SCORE - European High Risk Chart. 2012. Adresse: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2016.

42. Assmann-Stiftung für Prävention. PROCAM-Gesundheitstest. 2014. Adresse: <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>. Aufgerufen am: 17.02.2016.
43. TIMI Study Group. Calculators. 2016. Adresse: <http://www.timi.org/index.php?page=calculators>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
44. Global Registry of Acute Coronary Events. Calculator. 2016. Adresse: <http://www.gracescore.org/website/WebVersion.aspx>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
45. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1397-405.
46. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, Adhere Scientific Advisory Committee SG, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2005;293(5):572-80.
47. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *Journal of the American Medical Association*. 2010;304(12):1350-7.
48. Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*. 2012;125(7):695-703 e1.
49. Bernaudo D, Coll R, Sanchez Munoz-Torrero JF, Pascual MT, Garcia-Diaz AM, Alvarez LR, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):258-62.
50. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *American Heart Journal*. 2005;150(3):401.
51. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk

- equivalent. *Current Cardiology Reports*. 2013;15(3):340.
52. Brand E, Pavenstadt H, Schmieder RE, Engelbertz C, Fobker M, Pinnschmidt HO, et al. The Coronary Artery Disease and Renal Failure (CAD-REF) registry: trial design, methods, and aims. *American Heart Journal*. 2013;166(3):449-56.
 53. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Current Cardiology Review*. 2013;9(4):331-9.
 54. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
 55. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(14):1040-2.
 56. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart*. 2006;92(2):177-82.
 57. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College Health*. 2004;43(4):576-82.
 58. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *Journal of the American College Cardiology*. 1984;3(3):772-9.
 59. Yiu KH, de Graaf FR, Schuijf JD, van Werkhoven JM, van Velzen JE, Boogers MJ, et al. Prognostic value of renal dysfunction for the prediction of outcome versus results of computed tomographic coronary angiography. *American Journal of Cardiology*. 2011;108(7):968-72.
 60. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(4):532-40.
 61. Fleg JL, Forman DE, Berra K, Bittner V, Blumenthal JA, Chen MA, et al. Secondary

- prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(22):2422-46.
62. Timoteo AT, Ramos R, Toste A, Lousinha A, Oliveira JA, Ferreira ML, et al. [Impact of age on treatment and outcomes after acute myocardial infarction, particularly in very elderly patients]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2011;30(12):897-903. Impacto da idade no tratamento e resultados apos enfarte agudo do miocardio em particular nos muito idosos.
63. Arnold SV, Alexander KP, Masoudi FA, Ho PM, Xiao L, Spertus JA. The effect of age on functional and mortality outcomes after acute myocardial infarction. *Journal of the American Geriatric Society*. 2009;57(2):209-17.
64. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33(2):442-9.
65. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland In: Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.). Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2004.
66. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. 2012. Adresse: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2016.
67. Adult Treatment Panel II. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation*. 1994;89(3):1333-445.
68. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1994;1(4):333-9.
69. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(2):180-9.
70. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular Quality and*

Outcomes. 2012;5(4):541-9.

71. Jang JS, Spertus JA, Arnold SV, Shafiq A, Grodzinsky A, Fendler TJ, et al. Impact of multivessel revascularization on health status outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(19):2104-13.
72. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
73. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
74. Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *American Heart Journal*. 2012;163(3):399-406.
75. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertension Research*. 1995;18(3):181-96.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-093. 2015.
77. Kern D, Mellström C, Hunt P, et al. Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;DOI: 10.1185/03007995.2015.1136607.
78. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
79. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
80. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary

- prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *Journal of the American Medical Association*. 1988;259(13):1976-82.
81. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen. Prävalenzen und Inzidenzen von Patienten mit Myokardinfarkt (MI). Studie mit Routinedaten aus dem BKK-System (Data on file). 2016.
 82. Siddiqui TI, Kumar KSA, Dikshit DK. Platelets and atherothrombosis: causes, targets and treatments for thrombosis. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;20(22):2779-97.
 83. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:51-61.
 84. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique® 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
 85. 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. Aufgerufen am: 14.03.2016.
 86. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *British Medical Journal* 1988;296(6618):320-31.
 87. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College Cardiology*. 2007;49(19):1982-8.
 88. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494-502.
 89. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
 90. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England*

Journal of Medicine. 2007;357(20):2001-15.

91. Bengtsson I, Hagman M, Wahrborg P, Wedel H. Lasting impact on health-related quality of life after a first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2004;97(3):509-16.
92. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König HH, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *European Heart Journal*. 2009;30(4):436-43.
93. Fenk SJ, Hubauer U, Hengstenberg W. Quality of life after myocardial infarction: four-year follow-up of the German Myocardial Infarction Family Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10, Supplement):E1460.
94. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. 2016. Adresse: <http://www.gbe-bund.de/>. Aufgerufen am: 14.01.2016.
95. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs/Wohnort, ICD10. 2016. Adresse: <http://www.gbe-bund.de/>. Aufgerufen am: 14.01.2016.
96. GKV-Spitzenverband. Pressemitteilung. Ganz normal für die gesetzlichen Kassen: Mit ganzem Herzen gegen Herzleiden. 2012. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2012/PM_2012-08-29_Ganz_normal_GKV_-_Herzleiden.pdf. Aufgerufen am: 14.01.2016.
97. Schönfelder T, Reindl S. Public-Health-Relevanz des Schlaganfalls und des Vorhofflimmerns in Deutschland. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß H-H (Hrsg.). *Weißbuch Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern*. Stuttgart. New York: Georg Thieme Verlag; 2015. S. 68-84.
98. Brüggjenjürgen B, Sonntag F, Mathes J, Kotowa W. Ist eine Therapie mit Angiotensinrezeptorantagonisten (Sartanen) im Vergleich zu anderen Antihypertensiva kosteneffektiv? *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2012;17(2):88-96.
99. Mellstrom C, Hunt PR, Kern DM, Westergaard M, Wu B, Tunceli O, et al. Long Term Health Care Costs For Patients With Stable Coronary Artery Disease (CAD) After

Myocardial Infarction In The United States. Value in health. 2014;17:A110.

100. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):650-5. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).
101. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten zu Herzinfarkten in der Region Augsburg (Mortalität, Morbidität, Letalität, Vorerkrankungen, medizinische Versorgung). 2015. Adresse: www.gbe-bund.de. Aufgerufen am: 26.01.2016.
102. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. 2016. Adresse: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 11.02.2016.
103. Schubert I, Ihle P, Köster I. Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2014. Adresse: <https://www.dimdi.de/static/de/versorgungsdaten/wissenswertes/datengutachten/dimdi-sekundaerdaten-expertise.pdf>. Aufgerufen am: 11.02.2016.
104. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O. Analgetikaintoleranz : Ein häufiges, interdisziplinäres Krankheitsbild. Der Internist. 2010;51(9):1196-8, 200-1.
105. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln. KF12Bund. Stand:Sep. 2012. 2012. Adresse: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf. Aufgerufen am: 11.01.2015.
106. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2015. Adresse: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Aufgerufen am: 14.03.2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Ticagrelor 60 mg + ASS	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Einnahme von Ticagrelor 60 mg im betrachteten Anwendungsgebiet 2-mal täglich [1], die von ASS 1-mal täglich [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Ticagrelor 60 mg + ASS	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich kontinuierlich, 1-mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Ticagrelor 60 mg + ASS	gesamte Zielpopulation	365	60 mg; 2-mal täglich 75-150 mg; 1-mal täglich	365 DDD pro Jahr (DDD: 0,18 g oral; aktuell verfügbare DDD basierend auf der 90 mg-Dosierung und Indikation ACS) 365 DDD pro Jahr (DDD: 1 Tablette oral, unabhängig von der Wirkstärke)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS	gesamte Zielpopulation	365	75-175 mg; 1-mal täglich	365 DDD pro Jahr (DDD: 1 Tablette oral, unabhängig von der Wirkstärke)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben für Ticagrelor 60 mg basieren auf der Fachinformation [1] und dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Index (ATC)-Index [3].

Die Angaben für ASS als zVT basieren auf den Angaben des G-BA aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch [4], bei dem der „niedrigdosierte Einsatz von in der Regel 75 bis 175 mg/Dosiseinheit als adäquat eingestuft“ wurde [4]. Die Angabe zur DDD von ASS wurde dem ATC-Index entnommen [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Ticagrelor 60 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 86,85 €(60 mg, 60 Filmtabletten) • 223,39 €(60 mg, 168 Filmtabletten) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80,88 € [1,77¹; 4,20 €^{2,3}] • 209,86 € [1,77¹; 11,76 €^{2,3}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS	<ul style="list-style-type: none"> • 7,44 €(Festbetrag, verzögert freisetzend, 75 mg, 100 Filmtabletten) • 7,50 €(Festbetrag, verzögert freisetzend, 100 mg, 100 Filmtabletten) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6,75 € [0,37¹; 0,32€²] • 6,79 € [0,38¹; 0,33 €²]
¹ : Rabatt nach §130 SGB V ² : Rabatt nach § 130a SGB V ³ :gilt ab dem 15. April 2016		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preise zu Ticagrelor 60 mg wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. März 2016) entnommen

[5]. Die wirtschaftlichste Packungsgröße stellt die Packung zu 168 Filmtabletten dar. Hiervon werden für den in Tabelle 3-21 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauch von Ticagrelor in Höhe von 365 DDD (730 Tabletten) 4,35 Packungen (gerundet) benötigt.

Die Preise zu ASS wurden der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands (Stand 01. Januar 2016) entnommen [6]. Die Einnahme von Ticagrelor 60 mg erfolgt gemäß Fachinformation [1] in Kombination mit ASS in einer Dosierung zwischen 75 und 150 mg täglich, also 1 bis 2 Tabletten zu 75 mg täglich bzw. 365 bis 730 Tabletten pro Jahr. Bei einer zugrunde gelegten Packungsgröße von 100 Tabletten pro Packung entspricht dies 3,65 bis 7,30 benötigten Packungen zu 75 mg pro Jahr.

Für den in Tabelle 3-21 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT in Höhe von 75 mg ASS täglich werden 3,65 Packungen (gerundet) zu 75 mg benötigt. Um die Dosierung in Höhe von 175 mg ASS täglich zu erreichen, werden jeweils 3,65 Packungen (gerundet) zu 75 mg und zu 100 mg ASS benötigt.

Zur Berechnung der der GKV tatsächlich entstehenden Kosten wurde der jeweilige Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag um die oben genannten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gekürzt (Tabelle 3-23). Für ASS fällt ein Rabatt nach §130a SGB V in Höhe von 10% an.

Tabelle 3-23: Berechnung der GKV-relevanten Kosten für Ticagrelor und ASS

Packung	Ticagrelor 60mg, 60 Stück	Ticagrelor 60mg, 168 Stück	ASS, verzögert freisetzend, 75mg, 100 Stück	ASS, verzögert freisetzend, 100mg, 100 Stück
ApU	60,00 €	168,00 €	3,24 €	3,27 €
AEP	62,59 €	173,99 €	3,86 €	3,89 €
AVP (netto)	72,98 €	187,72 €	6,25 €	6,30 €
AVP bzw. Festbetrag (brutto)	86,85 €	223,39 €	7,44 €	7,50 €
Rabatt nach §130 SGB V	1,77 €	1,77 €	0,37 €	0,38 €
Rabatt nach §130a SGB V	4,20 €	11,76 €	0,32 €	0,33 €
GKV-relevanter Preis	80,88 €	209,86 €	6,75 €	6,79 €

Alle Berechnungsschritte erfolgten gerundet auf 2 Dezimalen.
AEP: Apothekeneinkaufspreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis

Für die Berechnung der ASS-Arzneimittelkosten wurden die Festbeträge der jeweils größten Packung für verzögert freisetzende ASS herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet:

Nach einem Myokardinfarkt empfehlen die ESC-Leitlinien für NSTEMI und STEMI eine unbegrenzte Langzeittherapie mit ASS in niedriger Dosierung [7, 8].

Eine lange und erfolgreiche Dauerbehandlung mit ASS ist daher nur möglich, wenn neben einer guten Wirksamkeit auch die Verträglichkeit optimiert wird. Die Einnahme von ASS als nicht magensaftresistente Formulierung ist jedoch bei vielen Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (okkulte oder offenkundige Gastrointestinalblutungen (Hämatemesis, Meläna etc.)) assoziiert [2]. Um die Verträglichkeit zu verbessern, wurden magensaftresistente ASS-Formulierungen entwickelt.

Die Tabletten sind mit einem magensaftresistenten Film überzogen, wodurch ein direkter mechanischer Kontakt zwischen ASS und der Magenschleimhaut unterbunden wird. Der direkte Kontakt zwischen ASS und der Magenschleimhaut stellt - neben dem sogenannten „Ion-Trapping“-Effekt (Ansammlung dissoziierter ASS in der Mukosazelle, siehe unten) - die Hauptursache der ASS-bedingten Schädigung der Magenschleimhaut dar. Die systemische Hemmung der mukosaprotektiven Prostaglandine durch niedrigdosiertes ASS (100 mg) ist dagegen kaum vorhanden, in der Regel sind für eine Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) höhere Dosierungen nötig [9].

Die ASS-induzierte Schädigung der Magenschleimhaut liegt darin begründet, dass ASS fast vollständig in fettlöslicher Form im sauren Milieu des Magens (pH 2) vorliegt. ASS kann so über die Lipidmembran der Mukosazelle in das Innere der Zelle vordringen, wo ein neutraler pH-Wert (pH 7) herrscht. ASS liegt dort hauptsächlich dissoziiert in Säurerest und Proton vor. Durch die Dissoziation kann ASS die Zellmembran nicht mehr passieren, nicht in das Magenlumen zurückkehren und ist in der Zelle gefangen („Ion-Trapping“). Freie Protonen in der Magenmukosa können dort zu Schädigungen führen. Der magensaftresistente Überzug führt dazu, dass der Wirkstoff erst im Dünndarm bei einem neutralen pH-Wert von 7 freigesetzt wird. Lipophile Formen von ASS liegen dort in nur sehr geringen Mengen vor und werden nach und nach resorbiert. Ion-Trapping tritt in den Zellen der Dünndarmmukosa nicht auf, da in Zelle und Darmlumen ein neutrales pH-Milieu herrscht [9]. Die Vorteile magensaftresistenter ASS-Formulierungen gegenüber „normalen“ ASS-Darreichungsformen sind sowohl durch endoskopische als auch durch klinische Studien belegt [10-15].

Daher wurde zur Optimierung der Verträglichkeit der für die Prävention schwerwiegender kardiovaskulärer Folgeereignisse notwendigen ASS-(Begleit-)Therapie die magensaftresistente Formulierung von ASS zur Kostenbetrachtung gewählt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend.	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend, da keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT gemäß Fachinformation [1, 2] vorliegen.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nicht zutreffend.	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ticagrelor 60 mg	gesamte Zielpopulation	912,89 €	95.266.461,73 €- 97.222.785,00 €
ASS		24,64 €- 49,28 €	2.571.356,48 €- 5.248.320,00 €
Ticagrelor 60 mg + ASS		937,53 €- 962,17 €	97.837.818,21 €- 102.471.105,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
ASS	gesamte Zielpopulation	24,64 €- 49,42 €	2.571.356,48 €- 5.263.230,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Zu erwartende Versorgungsanteile

Daten zur Inzidenz für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete Erkrankung sind in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

Bei dem hier betrachteten Anwendungsgebiet handelt es sich um eine neue therapeutische Indikation, zu der keine vergleichbaren Daten bezüglich der Versorgungsanteile und deren Entwicklung nach der Markteinführung aus der Vergangenheit vorliegen. Entsprechend können die zu erwartenden Versorgungsanteile und die zugehörige Entwicklung nur schwer abgeschätzt werden.

Die Anzahl Patienten in der Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 stellt unter anderem aufgrund möglicher Therapieabbrüche eine Überschätzung derjenigen Anzahl Patienten dar, die Ticagrelor 60 mg im in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiet tatsächlich erhalten werden.

Kontraindikationen

Der Fachinformation von Ticagrelor 60 mg [1] sind folgende Angaben bezüglich Kontraindikationen zu entnehmen:

- „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).“

Weiterhin wird die Einnahme von Ticagrelor 60 mg gemäß Fachinformation für folgende Patientengruppen nicht empfohlen:

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

Therapieabbrüche

Mit Ausnahme der Ergebnisse der PEGASUS-TIMI 54-Studie (siehe Modul 4) liegen bezüglich Therapieabbrüchen derzeit keine weiteren Daten vor.

Patientenpräferenzen

Bezüglich Patientenpräferenzen liegen derzeit im betrachteten Anwendungsgebiet (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) keine Daten vor.

In einer Patientenpräferenzenstudie bei 683 Patienten mit ACS wurde festgestellt, dass das Mortalitätsrisiko mit Abstand das wichtigste Entscheidungskriterium bei der Wahl der längerfristigen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie infolge eines MI darstellt [16]. Es ist davon auszugehen, dass das Mortalitätsrisiko auch im Rahmen der erweiterten Sekundärprävention von entscheidender Bedeutung bei der Wahl der Therapie ist.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Im betrachteten Anwendungsgebiet (Erwachsene Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses: „... 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 der Fachinformation) 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.“ [1]) erfolgt die Therapie mit Ticagrelor längerfristig (bis zu 3 Jahre andauernd) und in der Regel ambulant. Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist daher im vorliegenden Fall nicht relevant.

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

Zur Sicherheit und Wirksamkeit einer erweiterten Sekundärprävention mit Ticagrelor 60 mg liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen [1]. Entsprechend fallen die mit Ticagrelor 60 mg assoziierten Behandlungskosten nur für einen begrenzten Zeitraum an. Daher und aufgrund zu erwartender Therapieabbrüche ist in der Versorgungsrealität von geringeren Jahrestherapiekosten als in Abschnitt 3.3.5 beschrieben, auszugehen.

Da keine Daten bezüglich zu erwartender Versorgungsanteile vorliegen, erfolgen an dieser Stelle keine weiteren Angaben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in diesem Abschnitt gemachten Angaben basieren im Wesentlichen auf den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel, der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA und weiteren frei zugänglichen Quellen (mit Ausnahme der Lauer-Taxe), die gezielt recherchiert wurden.

Eine systematische bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique[®] 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
2. Bayer Pharma AG. Fachinformation Aspirin[®] protect 100 mg/- 300 mg (Stand: Oktober 2014). 2014. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.

3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. 2015. Adresse: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>. Aufgerufen am: 11.01.2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-093. 2015.
5. Lauer-Fischer GmbH. Einträge in der Lauer-Taxe zu Brilique® 60 mg. 2016.
6. GKV-Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen. Stand: 01.01.2016. Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V. 2016. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten/Linien_20160101_sort_FB-Gruppe.pdf. Aufgerufen am: 12.01.2016.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2015.
8. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2012;33(20):2569-619.
9. Darius H. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. 2006. Adresse: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1741>. Aufgerufen am: 14.03.2016.
10. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. British Medical Journal. 2002;324(7329):71-86.
11. Blondon H, Barbier JP, Mahe I, Deverly A, Kolsky H, Bergmann JF. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic

- study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2000;14(2):155-7.
12. Cole AT, Hudson N, Liew LC, Murray FE, Hawkey CJ, Heptinstall S. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(2):187-93.
 13. Dammann HG. Gastroduodenal Tolerability Profile of Low-Dose Enteric-Coated ASA. *Gastroenterology International*. 1998;11(4):205-16.
 14. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999;13(1109-1114).
 15. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clinical therapeutics*. 1993;15(2):314-20.
 16. Muhlbacher AC, Bethge S. Reduce mortality risk above all else: a discrete-choice experiment in acute coronary syndrome patients. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(1):71-81.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Gebrauchsinformation von Ticagrelor basiert auf der entsprechenden Fachinformation und ist als inhaltsidentisch anzusehen. Daher wurden die nachfolgend genannten relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung der Fachinformation von Ticagrelor entnommen⁹ [1]:

„ [...]“

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.

[...]

Myokardinfarkt in der Vorgeschichte

Brilique 60 mg 2-mal täglich ist die empfohlene Dosierung, 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. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Brilique, liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

⁹ Nachfolgende Abschnittsverweise beziehen sich auf die Fachinformation

Wenn eine Umstellung erforderlich ist, sollte die erste Brilique-Dosis 24 Stunden nach der letzten Dosis des anderen thrombozytenhemmenden Arzneimittels gegeben werden.

Ausgelassene Dosis

Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Ein Patient, der eine Dosis Brilique versäumt hat, sollte nur eine Tablette (die nächste Dosis) zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da bezüglich der Behandlung von Dialysepatienten keine Informationen verfügbar sind, wird Ticagrelor bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Über Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Informationen vor. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, Ticagrelor sollte jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Brilique kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette(n) im Ganzen hinunterzuschlucken, können die Tabletten zu einem feinen Pulver zerstoßen werden. Dieses wird dann in ein halbvolleres Glas mit Wasser gegeben und umgehend getrunken. Das Glas sollte mit einem weiteren halben Glas Wasser nachgespült und der Inhalt getrunken werden. Die Mischung kann auch über eine transnasale Magensonde gegeben werden (CH8 oder größer). Es ist wichtig, die transnasale Magen-Sonde nach der Gabe der Mischung mit Wasser

durchzuspülen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, muss der Nutzen von Ticagrelor im Hinblick auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse gegenüber den Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Sofern klinisch indiziert, sollte Ticagrelor bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines kürzlich zurückliegenden Traumas, einer kürzlich durchgeführten Operation, Blutgerinnungsstörungen, einer aktiven oder vor kurzem aufgetretenen gastrointestinalen Blutung). Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver pathologischer Blutung, bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Ticagrelor gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), orale Antikoagulanzen und/oder Fibrinolytika).

Es sind keine Patientendaten für Ticagrelor vorhanden, die einen hämostatischen Nutzen von Thrombozytentransfusionen belegen; zirkulierendes Ticagrelor kann transfundierte Thrombozyten hemmen. Da die Blutungszeit durch die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Desmopressin nicht reduziert wurde, ist es unwahrscheinlich, dass klinische Blutungsereignisse mit Desmopressin wirksam behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Eine antifibrinolytische Therapie (Aminocaprinsäure oder Tranexamsäure) und/oder die Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa können die Hämostase erhöhen. Die Anwendung von Ticagrelor kann wiederaufgenommen werden, wenn die Ursache der Blutung festgestellt und unter Kontrolle gebracht wurde.

Operation

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt vor jeder geplanten Operation und bevor ein neues Arzneimittel eingenommen wird, über die Einnahme von Ticagrelor zu informieren.

Bei PLATO-Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen haben, zeigten sich unter Ticagrelor mehr Blutungen als unter Clopidogrel, wenn die Behandlung innerhalb 1 Tages vor der Operation abgesetzt wurde. Die Anzahl schwerer Blutungen war jedoch ähnlich im Vergleich mit Clopidogrel bei Beendigung der Therapie 2 oder mehr Tage vor der Operation (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Ticagrelor 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall

[...]

In PEGASUS waren Patienten mit MI in der Vorgeschichte mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall nicht eingeschlossen. Aufgrund fehlender Daten wird daher bei diesen Patienten eine Behandlung über ein Jahr hinaus nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Erfahrungen mit Ticagrelor bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt, deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse

Aufgrund von Beobachtungen von hauptsächlich asymptomatischen ventrikulären Pausen in früheren Studien, wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko für bradykarde Ereignisse (z. B. Patienten ohne Herzschrittmacher, die Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkopen aufweisen) von den Hauptstudien ausgeschlossen, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bewertet wurden. Daher sollte Ticagrelor aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzlich sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Arzneimitteln, die

bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen. Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

[...]

Dyspnoe

Dyspnoe wurde bei Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, berichtet. Die Dyspnoe ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Patienten mit Asthma/chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) haben unter Ticagrelor möglicherweise ein erhöhtes absolutes Risiko, eine Dyspnoe zu erleiden. Ticagrelor sollte bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde noch nicht geklärt. Sollte ein Patient über eine neu aufgetretene Dyspnoe oder eine Verlängerung bzw. Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe berichten, so sollte dies vollständig abgeklärt werden. Wenn die Behandlung mit Ticagrelor nicht toleriert wird, sollte sie beendet werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.8.

Kreatinin-Erhöhungen

Die Kreatinin-Werte können während der Behandlung mit Ticagrelor ansteigen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Die Nierenfunktion sollte gemäß der medizinischen Routine überprüft werden. Bei ACS-Patienten wird einen Monat nach Beginn der Ticagrelor-Behandlung außerdem eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, mit besonderer Aufmerksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und denjenigen, die gleichzeitig mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden.

Harnsäure-Erhöhungen

Hyperurikämie kann während der Behandlung mit Ticagrelor auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Hyperurikämie oder arthritischer Gicht in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Als Vorsichtsmaßnahme wird von der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit Harnsäure-Nephropathie abgeraten.

Andere

Basierend auf der in PLATO beobachteten Beziehung zwischen der ASS-Erhaltungsdosis und der relativen Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel, wird eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und hohen ASS-Erhaltungsdosen (> 300 mg) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Vorzeitiger Abbruch

Der vorzeitige Abbruch einer thrombozytenhemmenden Therapie, einschließlich Brilique, könnte zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären (CV) Tod oder MI aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten führen. Daher sollte eine vorzeitige Beendigung der Therapie vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat und ein leichter Inhibitor von CYP3A4. Ticagrelor ist ebenfalls ein P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor. Es erhöht möglicherweise die Konzentration von P-gp-Substraten.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ticagrelor

Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden

CYP3A4-Inhibitoren

- Starke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Ticagrelor erhöhte die C_{\max} und die AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,4- bzw. 7,3-Fache. Die C_{\max} und die AUC des aktiven Metaboliten wurden um 89 % bzw. 56 % reduziert. Es ist davon auszugehen, dass andere starke CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ähnliche Wirkungen haben. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Ticagrelor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Ticagrelor erhöhte die C_{\max} von Ticagrelor um 69 % und die AUC um das 2,7-Fache und verringerte die C_{\max} des aktiven Metaboliten um 38 % und die AUC war unverändert. Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Diltiazem. Da davon auszugehen ist, dass andere mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin und Fluconazol) ähnliche Wirkungen haben, können diese ebenfalls zusammen mit Ticagrelor angewendet werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Ticagrelor verringerte die C_{\max} und die AUC von Ticagrelor um 73 % bzw. 86 %. Die C_{\max} des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC war jeweils um 46 % verringert. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und potenten CYP3A-Induktoren führt möglicherweise zur Abnahme der Konzentration und Wirksamkeit von Ticagrelor. Daher wird von ihrer gleichzeitigen Anwendung mit Ticagrelor abgeraten.

Ciclosporin (P-gp- und CYP3A4-Inhibitor)

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (600 mg) und Ticagrelor erhöhte die C_{\max} und AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,3- bzw. 2,8-Fache. Die AUC des aktiven Metaboliten wurde in Gegenwart von Ciclosporin um 32 % erhöht und die C_{\max} um 15 % verringert.

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und anderen Wirkstoffen vor, die ebenfalls potente P-gp-Inhibitoren und mäßige CYP3A4-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin), die möglicherweise die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls erhöhen. Wenn diese Kombination nicht vermieden werden kann, sollte deren gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Andere

Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Heparin, Enoxaparin und ASS oder Desmopressin im Vergleich zu Ticagrelor allein keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ticagrelor, den aktiven Metaboliten oder auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hatte. Sofern klinisch indiziert, sollten Arzneimittel, die die Hämostase verändern, in Kombination mit Ticagrelor mit Vorsicht angewendet werden.

Eine 2-fache Erhöhung der Ticagrelor-Konzentration wurde nach täglichem Verzehr großer Mengen Grapefruitsaft (3x200 ml) beobachtet. Bei einer in diesem Ausmaß erhöhten Konzentration ist bei den meisten Patienten keine klinische Relevanz zu erwarten.

Wirkungen von Ticagrelor auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden

- *Simvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der C_{\max} von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die C_{\max} der Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Ticagrelor hat möglicherweise ähnliche Wirkungen auf Lovastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin oder Lovastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.
- *Atorvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der C_{\max} von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der C_{\max} wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet. Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.

- Ein ähnlicher Effekt auf andere Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. 93 % der Patienten der PLATO-Studie, die Ticagrelor erhielten, nahmen verschiedene Statine ein. Es kamen in dieser Kohorte keine Bedenken über die Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme mit Statinen auf.

Ticagrelor ist ein leichter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid oder Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

P-gp-Substrate (einschließlich Digoxin, Ciclosporin)

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor erhöhte die C_{\max} von Digoxin um 75 % und die AUC um 28 %. Der mittlere Talspiegel von Digoxin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor um 30 % erhöht, wobei es in Einzelfällen zu einer maximalen Erhöhung auf das 2-Fache kam. In Gegenwart von Digoxin wurden die C_{\max} und die AUC von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten nicht beeinflusst. Daher wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen, wenn P-gp-abhängige Arzneimittel mit geringem therapeutischem Index, wie Digoxin, gleichzeitig mit Ticagrelor angewendet werden.

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Blutspiegel von Ciclosporin. Der Effekt von Ticagrelor auf andere P-gp-Substrate wurde nicht untersucht.

Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Tolbutamid führte bei keinem der Arzneimittel zu einer Veränderung der Plasmaspiegel, was darauf hindeutet, dass Ticagrelor kein CYP2C9-Inhibitor ist. Somit ist eine Veränderung des CYP2C9 vermittelten Metabolismus von Arzneimitteln wie Warfarin und Tolbutamid unwahrscheinlich.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol erhöhte die Konzentration von Ethinylestradiol um ungefähr 20 %, veränderte jedoch nicht die Pharmakokinetik von Levonorgestrel. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit Ticagrelor einen klinisch relevanten Effekt auf die Wirksamkeit dieser oralen Kontrazeptiva hat.

Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen

Aufgrund der Beobachtung meist asymptomatischer ventrikulärer Pausen und Bradykardie sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder

mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante Nebenwirkungen beobachtet.

Andere Begleittherapien

In klinischen Studien wurde Ticagrelor je nach Bedarf aufgrund von Begleiterkrankungen häufig langfristig zusammen mit ASS, Protonenpumpenhemmern, Statinen, Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern und kurzfristig auch mit Heparin, niedermolekularem Heparin und intravenösen GP-IIb/IIIa-Inhibitoren angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Heparin, Enoxaparin oder Desmopressin hatte keine Auswirkung auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (Activated Coagulation Time, ACT) oder auf die Bestimmung des Faktors Xa. Wegen potenzieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Hämostase verändern, jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund von Berichten über abnormale kutane Blutungen mit SSRI (z. B. Paroxetin, Sertralin und Citalopram) wird bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit Ticagrelor zur Vorsicht geraten, da dies das Blutungsrisiko erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ticagrelor zu verhindern.

Schwangerschaft

Es gibt keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ticagrelor bei Schwangeren.

In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ticagrelor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Ticagrelor und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Ticagrelor abgesetzt/nicht durchgeführt werden soll. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ticagrelor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Ticagrelor wurde über Schwindel und Verwirrtheit berichtet. Daher sollten Patienten, die diese Symptome bemerken, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

[...]

4.9 Überdosierung

Ticagrelor wird in Einzeldosen bis zu 900 mg gut vertragen. In einer Studie mit ansteigenden Einzeldosen erwies sich eine gastrointestinale Toxizität als dosislimitierend. Andere klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, die bei einer Überdosierung auftreten können, sind Dyspnoe und ventrikuläre Pausen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung können die oben genannten potenziellen Nebenwirkungen auftreten und eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt derzeit kein bekanntes Antidot, mit dem die Wirkungen von Ticagrelor aufgehoben werden könnten, und es ist nicht davon auszugehen, dass Ticagrelor dialysierbar ist (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung einer Überdosierung sollte entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis erfolgen. Die erwartete Wirkung einer übermäßigen Dosierung von Ticagrelor ist die mit der Thrombozytenaggregationshemmung verbundene verlängerte Dauer des Blutungsrisikos. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollten angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E421); Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat; Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b); Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.); Hyprollose (E463).

Tablettenüberzug: Titandioxid (E171); Eisen(II,III)-oxid (E172); Eisen(III)-oxid (E172); Macrogol 400; Hypromellose (E464).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Blisterverpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 10 Tabletten; Umkartons mit 60 Tabletten (6 Blisterpackungen) und 180 Tabletten (18 Blisterpackungen).
- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Kalenderblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 14 Tabletten; Umkartons mit 14 Tabletten (1 Blisterpackung), 56 Tabletten (4 Blisterpackungen) und 168 Tabletten (12 Blisterpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

[...]“ [1]

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dem Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des EPAR sind folgende Angaben zu entnehmen:

„Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.“ [2]

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR liegt nicht vor.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Da der EPAR zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlag, wurde die nachfolgende Tabelle dem Risk-Management-Plan [3] entnommen:

Tabelle 3-28: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtiges identifiziertes Risiko:</i> Erhöhtes Blutungsrisiko	Routine Entsprechende Formulierungen sind in den Abschnitten 4.3, 4.4, 4.8 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Wichtiges identifiziertes Risiko:</i> Dyspnoe	Routine Entsprechende Formulierungen sind in den Abschnitten 4.4, 4.8 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Wichtiges identifiziertes Risiko:</i> Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: starke CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren; Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren; Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Simvastatin), Digoxin (Inhibition von P-gp-Transporter durch Ticagrelor) und Ciclosporin (P-gp- und CYP3A-Inhibitor)	Routine Entsprechende Formulierungen sind in den Abschnitten 4.3, 4.4, 4.5 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Wichtiges potentiell Risiko:</i> Bradyarrhythmien	Routine Entsprechende Formulierungen sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Fehlende Information:</i> Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routine Entsprechende Formulierungen sind in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Fehlende Information:</i> Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	Routine Entsprechende Formulierungen sind in den Abschnitten 4.3, 4.4 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Fehlende Information:</i> Anwendung bei Kindern	Routine Entsprechende Formulierungen sind im Abschnitt 4.2 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Fehlende Information:</i> Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Entsprechende Formulierungen sind im Abschnitt 4.6 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Fehlende Information:</i> Dauerhafte Anwendung bei Patienten mit vorangegangenem ischämischen Schlaganfall	Routine Entsprechende Formulierungen sind im Abschnitt 4.4 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine
<i>Fehlende Information:</i> Anwendung bei Patienten mit	Routine Entsprechende Formulierungen sind im	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Niereninsuffizienz, die eine Dialyse benötigen	Abschnitt 4.2 in SmPC sowie in der Gebrauchsinformation enthalten.	
Quelle: [3]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für diese Abschnitte wurden direkt der Fachinformation bzw. dem EPAR und den zugehörigen Anhängen entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. AstraZeneca AB. Fachinformation Brilique[®] 60 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2016). 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.03.2016.
2. European Medicines Agency. EPAR Brilique[®]. Anhänge. 2016.
3. AstraZeneca. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Ticagrelor (Brilique[®]). 2015.