

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

*Ticagrelor (Brilique®)*

AstraZeneca GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Pharmakologische Eigenschaften von Ticagrelor, Clopidogrel und Prasugrel im Überblick(3-5,11).....	9
Abbildung 2: IPA-Profil Ticagrelor/Clopidogrel(10) .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (aortokoronare Bypassoperation)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall
CPTP	Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidin
CYP	Cytochrom P
DES	Arzneimittel beschichteter Stent
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
EPAR	Öffentlicher Europäischer Beurteilungsbericht
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HR	Hazard Ratio
IA	Instabile Angina Pectoris
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPA	Impaired platelet aggregation (geminderte Plättchenaggregation)
KHK	Koronare Herzkrankheit
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
PCI	Percutaneous coronary intervention
PLATO-Studie	Study of PLATelet inhibition an patientrelevant Outcome
PZN	Pharmazentralnummer
STE-AKS	Akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung

STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung
-------	--------------------------------------

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ticagrelor</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Brilique®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B01AC24 (1)</b>

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
*	EU/1/10/655/001	90 mg	60 Tabletten
*	EU/1/10/655/002	90 mg	180 Tabletten
*	EU/1/10/655/003	90 mg	14 Tabletten
7560021	EU/1/10/655/004	90 mg	56 Tabletten
*	EU/1/10/655/005	90 mg	168 Tabletten
7560038	EU/1/10/655/006	90 mg	100 × 1 Tablette
7560044	EU/1/10/655/006	90 mg	100 × 1 Tablette

\* in Deutschland nicht als Verkaufsware auf dem Markt

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Ticagrelor ist der erste Wirkstoff einer neuen chemischen Substanzklasse von Thrombozytenaggregationshemmern, der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine (CPTP).(2) Ticagrelor ist ein oral wirksamer, reversibel bindender P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonist, der selektiv auf den P2Y<sub>12</sub>ADP-Rezeptor wirkt, um die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und –aggregation zu verhindern. Der chemische Name des Arzneimittels lautet (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-Difluorophenyl) cyclopropyl]amino}-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy) cyclopentan-1,2-diol; mit der Molekularformel C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S und einem Molekulargewicht von 522,57 g/mol.

Die Rezeptorinteraktion ist reversibel bindend, im Gegensatz zu den Thienopyridinen wie Clopidogrel oder Prasugrel, bei denen es sich um irreversible Rezeptorantagonisten handelt.(3,4)

Nach oraler Einnahme wird Ticagrelor schnell resorbiert. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) beträgt im Mittel ungefähr 1,5 Stunden. Der Hauptmetabolit AR-C124910XX, der ebenfalls wirksam ist, erreicht seine maximale Plasmakonzentration im Mittel nach 2,5 Stunden ( $t_{max}$ ). Bei oraler Einnahme von Ticagrelor 90 mg (nüchtern) beträgt die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration 529 ng/ml und die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC) 3,451 ng·h/ml. Das Verhältnis des Metaboliten zur Ursprungssubstanz beträgt 0,28 für die  $C_{max}$  und 0,42 für die AUC.(5)

Im Gegensatz zu Thienopyridinen wie z.B. Clopidogrel oder Prasugrel ist Ticagrelor kein Prodrug und muss nicht metabolisch aktiviert werden, damit es eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung entfalten kann.(2) Ticagrelor wird jedoch ebenfalls metabolisiert und hat einen bekannten aktiven Metaboliten (AR-C124910XX), der im Blut in einer Konzentration von etwa einem Drittel der Ausgangssubstanz vorhanden ist.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors durch diesen Metaboliten ist etwa so stark wie durch die Muttersubstanz selbst, wodurch sich beide Substanzen in der Wirkung ergänzen. Ticagrelor, und sein aktiver Metabolit, sind P-gp-Substrate. Die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten erfolgt überwiegend über das CYP3A4, so dass es bei Gabe anderer CYP3A4-Substrate zu Interaktionen kommt. Eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) sowie CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid und Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Einnahme von Ticagrelor mit Dosen von Simvastatin oder Lovastatin größer als 40 mg wird nicht empfohlen. Eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung wird empfohlen, wenn Digoxin zusammen mit Ticagrelor gegeben wird. Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ticagrelor mit potenten PGlykoprotein- (P-gp)-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin) vor. Wenn eine dieser Kombinationen unvermeidbar ist, sollte deren gleichzeitige Anwendung der beiden Medikamente mit Vorsicht erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).(5)

Die Plasmakonzentration von Ticagrelor ist nach der Aufsättigung dosisproportional und bleibt im Steady-State stabil. Im Steady-State beträgt das Verteilungsvolumen 87,5 l. Die Plasmaproteinbindung von Ticagrelor und des aktiven Metaboliten liegt bei humanem Plasma bei >99,7 % (Fachinformation Abschnitt 5.2). Die Hemmung der Thrombozytenaggregation bei gesunden Probanden, Patienten mit Atherosklerose und Patienten mit koronarer Herzkrankheit weist eine geringe Variabilität auf.(6,7)

Die mittlere Halbwertszeit von Ticagrelor liegt bei 7 Stunden, die seines aktiven Metaboliten bei 8,5 Stunden, abhängig von der verabreichten Dosis (Studie mit gesunden Freiwilligen, n=16).(8) Innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme sinkt der Plasmaspiegel von Ticagrelor, was mit einer Abnahme der Thrombozytenaggregationshemmung einhergeht.(9) Ticagrelor wird primär über hepatische Metabolisierung eliminiert, der aktive Metabolit wird höchstwahrscheinlich primär durch biliäre Sekretion ausgeschieden (Fachinformation Abschnitt 5.2).(5) Es wurde gezeigt, dass die Aggregationsfähigkeit der zirkulierenden Thrombozyten im Durchschnitt innerhalb von ~120 Stunden (5 Tage) nach Einnahme der letzten Dosis fast vollständig wieder hergestellt wird.(10)

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 der Fachinformation).(5)

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

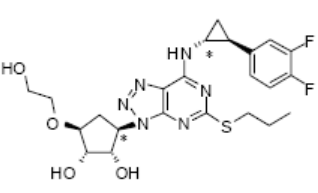
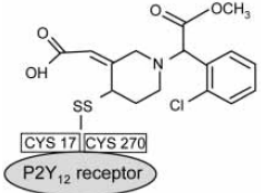
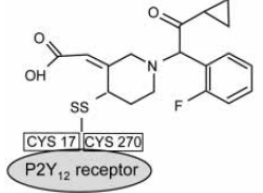
Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Indikation akutes Koronarsyndrom sind in der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer in Kombination mit ASS (als sogenannte duale Plättchenhemmung) die Arzneimittel Clopidogrel (Plavix®)(3) und Prasugrel (Efient®)(4) zugelassen.

Clopidogrel und Prasugrel sind Prodrugs, deren aktive Metabolite die Thrombozytenaggregation durch irreversible Bindung an einen Adenosindisphosphat- (ADP)-Rezeptor der Klasse P2Y<sub>12</sub> blockieren, wohingegen Ticagrelor reversibel mit dem Rezeptor interagiert.(3,4)

Die **Abbildung 1** stellt die pharmakologischen Unterschiede der ADP-Rezeptorantagonisten dar, welche in der Indikation AKS zugelassen sind.

Abbildung 1: Pharmakologische Eigenschaften von Ticagrelor, Clopidogrel und Prasugrel im Überblick(3-5,11)

	Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel
Wirkstoffklasse	CPTP	Thienopyridin	Thienopyridin
Wirkstoffformel			
Prodrug (Metabolisierung erforderlich)	nein	Ja	Ja
Orale Applikation	ja	Ja	Ja
Aufsättigungsdosis (mg)	180	300 bis 600	60
Erhaltungsdosis (mg)	90	75	10
Applikationsfrequenz	2x tgl.	1x tgl.	1x tgl.
Wirksamkeitsbeginn (Std.)	0,5	~ 2	0,5
Aktivierung durch CYP 450	nein	ja (zwei mal)	Ja
Irreversible Plättchenaggregationshemmung	nein	Ja	Ja
Maximale Plättchenaggregationshemmung	~89 %	~50 %	~79 %

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeit bis zur max. Wirksamkeit (Std.)	~2	~12	~2
Halbwertszeit des Medikamentes (Std.)	~7-8,5	~ 6	~7,4
physiologische Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion	dosislinear	nicht gegeben	nicht gegeben
Interaktion mit der ADP Rezeptor-Bindungsstelle	nein	irreversible Modifikation	irreversible Modifikation

Die ONSET/OFFSET Studie verglich Ticagrelor und Clopidogrel bei 123 Patienten mit stabiler KHK bezüglich ihres Wirkeintrittes, sowie des Abklingens dieser Wirkung, wie oben beschrieben. Die Studie spricht für eine schneller einsetzende, stärkere und konsistentere Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Ticagrelor als durch Clopidogrel. Gleichzeitig klingt die Wirkung von Ticagrelor schneller ab als die von Clopidogrel, wie sich anhand eines Vergleichs der IPA (mittlere Hemmung der Thrombozytenaggregation) herausstellte (siehe Abbildung 2). Der mittlere thrombozytenaggregationshemmende Effekt 24 Stunden nach der letzten Dosis war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Ticagrelor 58 %, Clopidogrel 52 %).(10) Am dritten Tag nach der letzten Einnahme von Ticagrelor war bei Patienten mit stabiler KHK eine mittlere Aggregationshemmung erreicht, wie sie bei Patienten nach Absetzen von Clopidogrel erst am fünften Tag nach der letzten Einnahme von Clopidogrel messbar war. Dies erklärt sich aus der physiologischen Wiederherstellung der Bindungskapazität am Rezeptor, die sich umgekehrt proportional zur Konzentration von Ticagrelor im Plasma verhält.(10)

Obwohl in den IPA-Studien ein schnelleres Abklingen der Wirkung von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel beobachtet wurde, lässt sich daraus wahrscheinlich kein signifikanter klinischer Benefit ableiten. Das in der Phase-II-Studie beobachtete schnellere Abklingen der Wirkung führte in der Phase-III-Studie (PLATO-Studie), wenn die Studienmedikation in den letzten 7 Tagen vor der Operation gegeben wurde, bei Patienten, die eine Bypass-Operation (CABG) erhielten zu keiner Reduktion der Blutungsraten. Ticagrelor sollte sieben Tage vor geplanten elektiven Operationen abgesetzt werden, wenn kein thrombozytenaggregationshemmender Effekt erwünscht ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).(5)

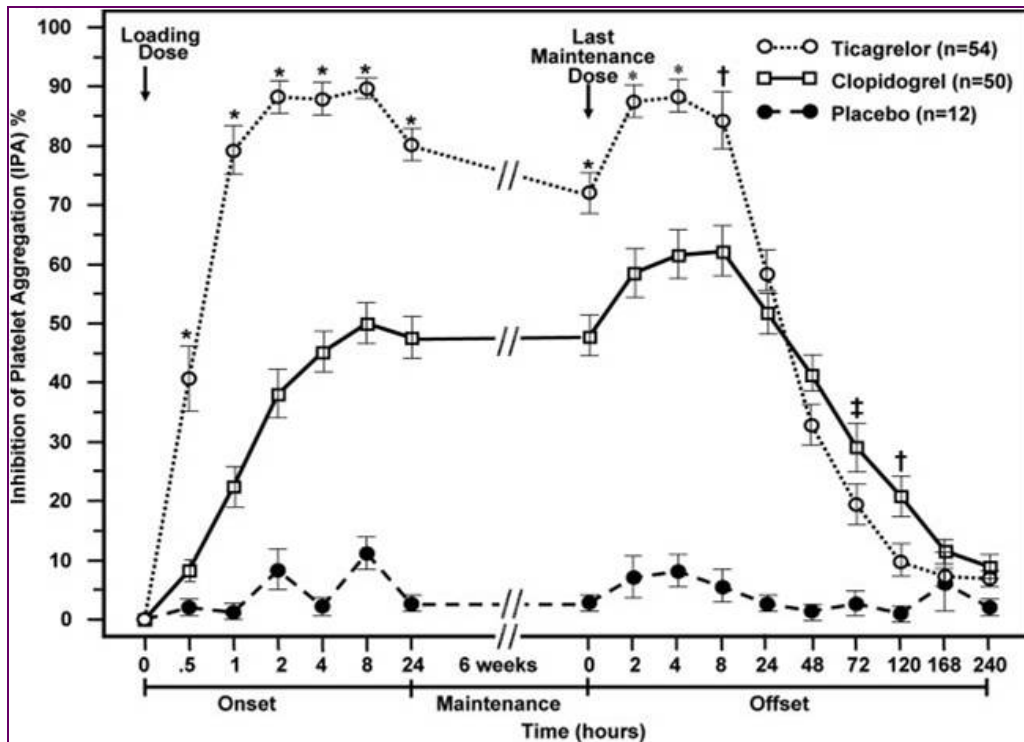


Abbildung 2: IPA-Profil Ticagrelor/Clopidogrel(10)

Die Wirksamkeit von Clopidogrel unterliegt interindividuellen Schwankungen, bei einigen Patienten wird eine geringere Thrombozytenaggregationshemmung beobachtet, die als sogenannte Nicht- oder Non-Response bezeichnet wird. Im Rahmen der RESPOND-Studie (REsponse to Ticagrelor in Clopidogrel non-responders and reSPONDers and the effect of switching therapies), einer randomisierten, doppelblinden, double-dummy, cross over-Studie der Phase II, wurde die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Ticagrelor und Clopidogrel bei Patienten mit stabiler KHK verglichen.(12,13) Vorrangig wurden Nicht-Responder oder Responder auf Clopidogrel identifiziert. Insgesamt wurden 98 Teilnehmer untersucht, die eine Aufwärtigungsdosis von 300 mg Clopidogrel erhielten. Als Non-Responder wurden Studienpatienten angesehen, bei denen die maximale Thrombozytenaggregation nach dieser Medikation gegenüber der Ausgangssituation um  $\leq 10\%$  gehemmt werden konnte. Die maximale Thrombozytenaggregation wurde 6-8 Stunden nach der Aufwärtigungsdosis mit konventioneller Licht-Transmissions-Aggregometrie gemessen. Nicht-Responder (n = 41) und Responder (n = 57) wurden randomisiert und erhielten während der Periode I entweder 75 mg Clopidogrel 1x tgl. (600 mg Aufwärtigungsdosis) oder 90 mg Ticagrelor 2x tgl. (180 mg Aufwärtigungsdosis) in Kombination mit ASS über eine Dauer von 14 Tagen. Während der Periode II wurden alle Nicht-Responder auf die jeweils andere Therapie umgestellt, während nur die Hälfte der Responder auf die jeweils andere Therapie umgestellt wurde. Die verbleibende Hälfte nahm weiterhin die Therapie ein, die sie in Periode I erhalten hatte.

Der primäre Endpunkt der RESPOND Studie (Differenz des Anteils der Non-Responder in den beiden Behandlungsarme, die  $>10\%$  des finalen Ausmaßes der

Thrombozytenaggregationshemmung erreichten) war statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis resultierte daraus, dass das Ansprechen auf Clopidogrel bei anfänglich als Nicht-Responder definierten Personen nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen höher war als erwartet wurde, d.h. viele Nicht-Responder im Clopidogrel-Arm hatten nach 14 Tagen eine Thrombozytenaggregationshemmung von >10%. Bei diesen Clopidogrel-Patienten wurde aber sowohl eine Thrombozytenaggregationshemmung von >30 % als auch von >50 % seltener erreicht als bei den mit Ticagrelor behandelten Patienten mit Ticagrelor ( $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse zeigen die inter- und intraindividuelle Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel. Gleichzeitig verdeutlichen sie, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel auch bei einzelnen Patienten innerhalb von Wochen erheblichen Schwankungen unterliegt, was nicht dem gewünschten Therapieeffekt entspricht. Eine zuverlässige Identifikation von Non-Respondern ist daher nicht möglich. Dadurch kann für Patienten nach dem AKS ein potentiell Risiko entstehen.

Bei Clopidogrel-Respondern führte die Umstellung auf Ticagrelor zu einer durchschnittlichen Erhöhung der Thrombozytenaggregationshemmung um absolute 26 %. Umgekehrt führte die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel zu einer durchschnittlichen Verringerung der Thrombozytenaggregationshemmung um absolute 24 %.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden können, ohne dass es zu einer Unterbrechung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung kommt, während eine Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel auch bei Clopidogrel-Respondern mit einer Abnahme der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung verbunden ist. Gemäß der Fachinformation sollen die Patienten, welche eine Dosis Ticagrelor vergessen haben, einfach die nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen.(5)

Die Bedeutung der sich ergebenden klinischen Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel ist in Modul 4 dargestellt.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.	03.12.2010	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Ticagrelor ist, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, für die Gesamtpopulation der Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen.

Grundsätzlich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor die gesamte AKS-Population im Vergleich zu Clopidogrel heranzuziehen, so dass nur eine Kodierung im Value Dossier sinnvoll ist. Die Verlaufsformen NSTEMI-AKS und STEMI-AKS sind klinisch zwar trennbar, jedoch handelt es sich bei beiden unterschiedliche Ausprägungen desselben Syndroms. Pathophysiologisch besteht in dieser Patientengruppe ein deutlich erhöhtes Risiko, für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen, weshalb eine duale Plättchenaggregationshemmung notwendig ist.

Eine zusätzliche Unterteilung dieser Subgruppen nach Therapieform (PCI, medikamentös behandelt oder CABG) entspricht nicht der klinischen Realität einer breiten AKS-Population. Bedingt durch die klinische Notwendigkeit erhalten Patienten regelhaft mehrere Therapien nacheinander, so dass die Überschneidung der Gruppen eine Trennung nicht zulässt.

Dieses Vorgehen steht im Einvernehmen mit den für Deutschland relevanten Therapieleitlinien. (14-16) Im Rahmen der Beratung des CHMP zum Studiendesign der PLATO Studie wurde dem finalen Studiendesign zugestimmt, welches Clopidogrel als Vergleichstherapie für alle AKS-Patienten inklusive STEMI/PCI vorsieht. (17)

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Länder der europäischen Union (EMA)	Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine koronare Bypassoperation (CABG) durchgeführt wurde.(5)	03.12.2010	A
Österreich	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Belgien	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Bulgarien	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Zypern	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Tschechische Republik	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Dänemark	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Estland	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Lettland	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Finnland	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Frankreich	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Griechenland	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Irland	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Italien	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Lettland	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Litauen	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Luxemburg	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Malta	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Niederlande	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Polen	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Portugal	EMA-Zulassung	03.12.2010	A



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rumänien	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Slowenien	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Slowakei	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Schweden	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Spanien	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Ungarn	EMA-Zulassung	03.12.2010	A
Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland		03.12.2010	A
Lichtenstein	Entsprechend der EMA	03.12.2010	A
Island	Entsprechend der EMA	13.12.2010	A
Norwegen	Entsprechend der EMA	16.12.2010	A
Brasilien	Brilique ist indiziert für die Prävention von thrombotischen Ereignissen (Herz-Kreislauf-Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS), instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]) und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine koronare Bypassoperation (CABG) durchgeführt wurde	27.12.2010	A
Malaysia	Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine koronare Bypassoperation (CABG) durchgeführt wurde.	17.03.2011	A
Kanada	BRILINTA (ticagrelor), gleichzeitig eingenommen mit	31.05.2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS) (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine koronare Bypassoperation (CABG) durchgeführt wurde.</p> <p>Auf Grund des in PLATO beobachteten Zusammenhangs zwischen der Erhaltungsdosis von ASS und der relativen Wirksamkeit von BRILINTA im Vergleich zu Clopidogrel wird empfohlen BRILINTA mit einer niedrigen Erhaltungsdosis von ASS (75-150mg täglich) anzuwenden.</p>		
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p>			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen AstraZeneca-Informationen mit dem Stand vom 01.06.2011.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war publizierte Angaben zu den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassene Anwendungsgebiete zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche bei PubMed (Limitationen: technical report, multicentre study, journal article, guideline, english abstract, Phase I-IV, Review, Metaanalysis, clinical trial, english, german) beschränkt sowie um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

beschränkt. Weiterhin offene Punkte konnten durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt werden. Die Auswahl erfolgte nach best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

## 2.1

### 2.1.1

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden direkt dem EPAR(18) der Fachinformation(5) entnommen. Diese Quellen sind öffentlich zugänglich und enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben.

### 2.1.2

Suchstrategie für PubMed für diesen Abschnitt:

(AZD6140[Title/Abstract]) AND pharmacodynamics[Title/Abstract] - husted

(AZD6140[Title/Abstract]) AND preclinical[Title/Abstract]

(Ticagrelor[Title/Abstract]) AND onset[Title/Abstract]

(Ticagrelor[Title/Abstract]) AND respond[Title/Abstract]

((ticagrelor[Title/Abstract]) AND prasugrel[Title/Abstract]) AND clopidogrel[Title/Abstract]

Die Informationen in diesem Abschnitt entstammen vorrangig den von AstraZeneca durchgeführten und veröffentlichten Studien und enthalten somit gesicherte Informationen zum Wirkmechanismus. Dies bezieht sich auf die Übersichtsartikel (van Giezen, et al. 2005)(2), (Eshagian, et al. 2010)(11), Vollpublikationen von Daten aus randomisierten klinischen Studien (Gurbel et al. ,2009)(10), (Husted et al., 2006) (9), (Grubel, et al. 2010)(13) sowie ergänzende Informationen aus wissenschaftlichen Abstracts aus der Freihandsuche (Husted, et al. 2009) (6), (Peters, et al. 2006) (8), (Gurbel, et al. 2009)(12) und der Fachinformation(5,7). Peters et al. 2004 (7) entstammt einer Freihandsuche. Alle Angaben beziehen sich auf veröffentlichte Informationen zur Pharmakokinetik und –dynamik von Ticagrelor.

## 2.2

### 2.2.1

Wie im Abschnitt gefordert, wurde der Wortlaut der Fachinformation entnommen. Die Fachinformation gibt gesicherte Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf die sich dieses Dossier bezieht(5).

### 2.2.2

k.A.

2.2.3

Hinsichtlich des Zulassungsstatus in anderen Regionen wird auf eine interne Abfrage Bezug genommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

(1) European Medicines Agency. Brilique, product details. 2010; Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human\\_med\\_001398.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human_med_001398.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed 06/01, 2011.

(2) van Giezen JJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y<sub>12</sub> antagonists. *Semin Thromb Hemost* 2005 Apr;31(2):195-204.

(3) Fachinformation Plavix 75 mg Filmtabletten. 2011.

(4) Fachinformation Efiect. 2011.

(5) Fachinformation Brilique Stand 04/2011. 2011.

(6) Husted SE, Gurbel P, Storey RF, Bliden K, Høimark L, Antonino MJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with stable coronary artery disease (abstract 5494). *Circulation* 2009;120(Supplement):1102-1102.

(7) Peters G, Robbie G. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of AZD6140-an oral reversible ADP receptor antagonist. *Haematologica* 2004 September;89(Supplement no. 7):14-15.

(8) Peters G, Butler K, Winter HR, Mitchell PD. Multiple dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of the reversible oral ADP receptor antagonist AZD6140. *Eur Heart J* 2006;27(Suppl. 1):758 (P4556).

- (9) Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006 May;27(9):1038-1047.
- (10) Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009 Dec 22;120(25):2577-2585.
- (11) Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart* 2010 May;96(9):656-661.
- (12) Gurbel P, Bliden K, Antonino M, Butler K, Teng R, Rasmussen L, et al. The effect of ticagrelor in stable coronary artery disease patients nonresponsive to clopidogrel: the RESPOND study (abstract 5901). *Circulation* 2009 November 3, 2009;120(18, Supplement):S1173.
- (13) Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010 Mar 16;121(10):1188-1199.
- (14) European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010 Oct;31(20):2501-2555.
- (15) Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie der akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Kardiologie* 2009 21.03.2009;3(2):81-100.
- (16) Silber S, Borggrefe M, Hasenfuss G, Falk V, Kastrati A, Weis M, et al. Commentary on the guidelines of the European society of cardiology (ESC) regarding the diagnosis and treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Kardiol* 2010;4(2):84-92.
- (17) CHMP. CHMP advice on PLATO study design. 2005:4-5.
- (18) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Brilique. 2010; Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001241/WC500100492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001241/WC500100492.pdf). Accessed 06/01, 2011.