

Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten eine Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei **Markteinführung** und nach der **frühen Nutzenbewertung** des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) zeitnah zur Verfügung zu stellen. „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen zu Indikation und Bewertung sowie zu klinischen Studien und unerwünschten Arzneimittelwirkungen neu zugelassener Arzneimittel/neu zugelassener Indikationen in der Europäischen Union (EU). Diese basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und weiteren zur Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung und des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung dargestellt.

Ticagrelor (Brilique®) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Ticagrelor ist seit 2011 therapeutischer Standard für die Behandlung im ersten Jahr nach akutem Koronarsyndrom (2 x 90 mg täglich, zusätzlich zu ASS).
- 2015 erhielt Ticagrelor eine Zulassungserweiterung (2 x 60 mg täglich, zusätzlich zu ASS) als prophylaktische Behandlung für Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und hohem Risiko für atherothrombotische Ereignisse.
- Übereinstimmend sehen weder das IQWiG noch die AkdÄ den Zusatznutzen als belegt an.
- Ein klinisch kaum relevanter Vorteil (knapp 1 %) bei Morbidität und Mortalität wird aus Sicht der AkdÄ durch ein erhebliches Nebenwirkungsrisiko konterkariert.
- Der G-BA beschloss in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in dieser Indikation.

Ticagrelor (Brilique®) ist ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist, der die ADP-vermittelte P2Y₁₂-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation inhibiert (1). Dadurch reduziert Ticagrelor, zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) gegeben, im ersten Jahr nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS; instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung [STEMI]) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall (2).

Ticagrelor (2 x 90 mg täglich) ist zugelassen in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem ACS sowohl bei

medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (coronary artery bypass graft, CABG) durchgeführt wurde (1). In der Dosierung 2 x 60 mg täglich ist es für eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden MI und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses indiziert. Die Therapie kann ohne Unterbrechung nach der einjährigen Behandlung mit Ticagrelor 2 x 90 mg täglich oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren initiiert werden (3).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) eine Monotherapie mit ASS fest. Dabei wurde eine leitliniengerechte Behandlung von Komorbiditäten mit Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern sowie eine angemessene Lebensführung (einschließlich einer Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte für die Bewertung der neuen Indikation Daten aus der PEGASUS-TIMI-54-Studie vor; hierzu wurde die Teilpopulation herangezogen, die 2 x 60 mg erhalten hatte (4).

Das IQWiG stellte in seiner Dossierbewertung zunächst einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen für Ticagrelor + ASS gegenüber der ASS-Monotherapie aufgrund des Vorteils beim Endpunkt Gesamtmortalität fest (5).

Aus Sicht der AkdÄ ist die absolute Reduktion der Gesamtmortalität bzw. MI-Rate um 1,0 % bzw. 0,8 % mit daraus resultierender NNT (number needed to treat) von 100 bzw. 125 in drei Jahren bereits aufgrund des geringen Ausmaßes von fraglicher klinischer Relevanz. Darüber hinaus wurde dieser marginale Zusatznutzen durch einen patientenrelevanten Schaden überkompensiert: Unter der dualen Therapie mit Ticagrelor + ASS trat eine signifikante Verdopplung von schweren Blutungen, von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) sowie von Dyspnoe auf (4).

Zudem bestehen nach Auffassung der AkdÄ grundsätzliche Unklarheiten hinsichtlich des Schadenspotenzials von Ticagrelor durch eine mögliche Erhöhung des Risikos für maligne Erkrankungen. Ferner fehlen Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, die über eine Therapiedauer von drei Jahren hinausgehen.

Die AkdÄ sah daher den Zusatznutzen von Ticagrelor in der dualen Therapie mit ASS bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden MI als nicht belegt an und empfahl die Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen (6).

Im Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens legte der pU neue Daten zur Lebensqualität, zu allen relevanten Blutungen, zu den klinisch relevanten nicht schweren Blutungen und zu den Therapieabbrüchen wegen UE exklusive Blutungen vor. Diese Daten belegten aus Sicht des IQWiG einen höheren Schaden durch Ticagrelor + ASS im Vergleich zur ZVT. Daraufhin entschied das IQWiG, dass der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber ASS-Monotherapie in der Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und hohem kardiovaskulären Risiko nicht belegt ist (7).

Der G-BA beschloss dennoch für Ticagrelor einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (8). Dieser wurde durch den Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität, vor

allem durch den Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität, sowie durch die Vorteile in der Morbidität hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem MI und nicht tödlichem Schlaganfall sowie des Endpunkts MI (tödlich/nicht tödlich) begründet und aus Sicht des G-BA durch den höheren Schaden von Ticagrelor durch schwere Nebenwirkungen wie schwere Blutungen, Dyspnoe und Therapieabbrüche aufgrund UE nicht infrage gestellt (9).

Tabelle 1: Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Ticagrelor (Brilique® 60 mg)

Wirkstoff	Indikation	IQWiG: frühe NB*	AkdÄ: Stellungnahme zur frühen NB	IQWiG: Addendum zur frühen NB	G-BA: Beschluss vom 15.09.2016
Ticagrelor (Brilique®)	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens 1 Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für atherothrombotische Ereignisse	Hinweis auf geringen ZN**	ZN <u>nicht belegt</u>	ergänzende Angaben des pU zu Nutzen- und Schadenendpunkten: <u>ZN nicht belegt</u>	Anhaltspunkt für geringen ZN

* NB: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

** ZN: Zusatznutzen

Literatur

- 1 AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brilique® 90 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
- 2 Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057.
- 3 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Brilique® 60 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2016.
- 4 AstraZeneca GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ticagrelor (Brilique®) - Modul 3A - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1423/2016-03-16_Modul3A_Ticagrelor.pdf. Stand: 16. März 2016.
- 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A16-15_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A16-15, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 405, Stand: 29. Juni 2016.
- 6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Ticagrelor Nr. 405, A16-15, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2016: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ticagrelor/Bewertung-Indikationserweiterung/index.html>. Berlin, 22. Juli 2016.
- 7 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) – Addendum zum Auftrag A16-15: https://www.iqwig.de/download/A16-52_Ticagrelor_Addendum-zum-Auftrag-A16-15.pdf. Köln, Auftrag: A16-52, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 424, Stand: 25. August 2016.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2703/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220.pdf. Berlin, Stand: 15. September 2016.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3975/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220-TrG.pdf. Berlin, Stand: 15. September 2016.