



(19458) BRILIQUE, AstraZeneca AG

Erweiterung der Limitierung per 1. Juli 2017

1 Zulassung Swissmedic

BRILIQUE wurde von Swissmedic per 19. September 2016 mit folgender Indikation zugelassen:
Brilique wird in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention thrombotischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, der mind. 12 Monate zurückliegt, angewendet. Zusätzlich müssen diese Patienten mind. einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen (s. Rubrik Klinische Wirksamkeit).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 - PEGASUS-TIMI-54-Studie: Bonaca MP et al. New England Journal of Medicine: 2015; 372(19):1791-800 / AHA 2015 presentation

Die Pegasus-TIMI-54-Studie ist eine Ereignisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie mit 21'162 Patienten zur Bewertung der Prävention von atherothrombotischen Ereignissen. Ausschlussgründe waren ischämischer Schlaganfall, Hirnblutung, Hirntumor, intrakranielle Gefässanomalie, Therapie mit Antikoagulanzen, Magen-Darm-Blutung in den letzten 6 Monaten oder grössere Operation in den letzten 30 Tagen. Die Patienten hatten einen spontanen Myokardinfarkt 1 bis 3 Jahre vor Studienbeginn, waren mindestens 50 Jahre alt und wiesen einen der folgenden Risikofaktoren auf: Alter ≥ 65 Jahre, Einnahme von Antidiabetika, zweiter vorheriger Myokardinfarkt, koronare Mehrgefässerkrankung oder chronische Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 60 ml/min).

Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung in einen der drei Behandlungsarme:

- Ticagrelor 90 mg 2x täglich + ASS 75 bis 150 mg
- Ticagrelor 60 mg 2x täglich + ASS 75 bis 150 mg
- Placebo + ASS 75 bis 150 mg

Sowohl Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich als auch 90 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS waren als Behandlungsregime in Bezug auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse (kombinierter Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) der ASS-Monotherapie überlegen. Der Behandlungseffekt war über die gesamte Studienperiode konsistent. Der Kaplan-Meier Schätzer für den primären kombinierten Endpunkt lag nach 3 Jahren bei 7.8% unter Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS vs. 9% unter ASS-Monotherapie (HR: 0.84; 95% KI: 0.74-0.95; $p=0.004$). Massgeblich für den Unterschied war die Reduktion von Herzinfarkt-Rezidiven: 4.5% unter Ticagrelor 60 mg vs. 5.3% unter ASS hatten ein Myokardereignis (HR: 0.84; 95% KI: 0.72-0.98; $p=0.03$). Das Ereignis Schlaganfall trat unter Brilique (1.5%) weniger häufig auf als unter Placebo (1.9%) (HR: 0.75; 95% KI: 0.57-0.98; $p=0.03$). Nach 3 Jahren lag der Prozentsatz für Gesamtmortalität jeglicher Ursache bei 4.7% unter Ticagrelor 60 mg in Kombination mit ASS und bei 5.2% unter ASS-Monotherapie (HR: 0.89; 95% KI: 0.76-1.04, $p=0.14$). Bezüglich kardiovaskulärem Tod zeigte Brilique einen numerischen jedoch nicht signifikanten Rückgang (2.9% vs. 3.6%).

Im Rahmen der PEGASUS-TIMI-54 wurden insgesamt 1'042 Myokardinfarkte (MI) verzeichnet. Davon waren nach Kriterien der „Universal Definition“ 76% Type 1 MI, 13% Type 2 MI, 1% Type 3 MI, 10% Type 4 MI und 0% Type 5 MI. Ticagrelor reduzierte die Inzidenz innerhalb verschiedener Myokardinfarkt Subtypen (MI Typ 2: 0.73% vs. 0.75%; MI Typ 4: 0.54% vs. 0.57%). Am stärksten reduzierte Ticagrelor die Anzahl der spontanen Myokardinfarkte vom Typ 1 (4.12% vs. 3.47%. HR: 0.83; 95% KI: 0.69-0.99). Unabhängig von der Grösse resp. unabhängig des Troponinanstiegs (Tn) war Ticagrelor gegenüber Placebo überlegen und senkte die Anzahl beobachteter Myokardinfarkte (Tn \geq 25x: 1.68% vs. 2.18%; Tn \geq 50x: 1.34% vs. 1.75%; Tn \geq 100x: 0.93% vs. 1.30%).

Zusätzlich liegen dem BAG Daten vor, die zeigen, dass sowohl der Zeitpunkt des ursprünglichen Myokardinfarkts (Indexevent) als auch die Dauer des Unterbruchs der dualen Thrombozytenaggregationshemmung einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen und ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen. Diese Subgruppenanalysen sind noch nicht publiziert.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Sicherheit/Verträglichkeit

Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Brilique aufgrund von schweren unerwünschten Wirkungen zu Therapieabbrüchen in 16.4% der Patienten gegenüber 8.9% unter ASS-Therapie. Aufgeteilt nach den zwei wichtigsten und prominentesten UAW ergibt dies eine Abbruchrate von 5.1 % aufgrund von Blutungen und 4.3 % aufgrund von Dyspnoe.

In der PEGASUS-Studie klagten unter Ticagrelor signifikant mehr Patienten über Luftnot, 15.8% vs. 6.4% (HR: 2.81; 95% KI: 2.5-3.17; $p < 0.001$), und signifikant mehr Patienten brachen deshalb die Behandlung ab (4.55% vs. 0.79%; $p < 0.001$). Die Dyspnoe war in den meisten Fällen von leichter bis mittelschwerer Intensität. Die in der PEGASUS-TIMI-54 aufgetretene Dyspnoe gleicht derjenigen, die im Rahmen der Zulassungsstudie Brilique 90 mg (PLATO-Studie) aufgetreten ist. Diese war in der Regel mild (58.1%) bis moderat (36.9%) in der Intensität, trat kurz nach Behandlungsbeginn auf und war meist transient, ohne dass die Therapie mit Brilique 60 mg gestoppt werden musste. Verglichen mit Brilique 90 mg trat Dyspnoe unter Brilique 60 mg weniger häufig auf (15.8% vs. 18.9%).

Die Dyspnoe unter Brilique war in der Regel transient, beeinflusste weder die Lungenfunktion noch wurden bestehende Lungenerkrankungen verstärkt. Bei Patienten, die wie in der Fachinformation vorgesehen nach 12 Monaten von Brilique 90 mg auf Brilique 60 mg umgestellt werden, kann gemäss Zulassungsinhaberin aufgrund der transienten Natur sowie dem typischen Auftreten zu Behandlungsbeginn einerseits und aufgrund der Dosisreduktion andererseits davon ausgegangen werden, dass nach Umstellung auf Brilique 60 mg keine erneute Dyspnoe zu erwarten sei.

Unter Ticagrelor 60 mg traten schwere Blutungen (=TIMI major bleeding) mehr als doppelt so häufig auf wie unter Placebo, 2.30% vs. 1.1% (HR: 2.32; 95% KI: 1.68-3.21; $p < 0.001$). Deutlich mehr Patienten (HR: 4.40; 95% KI: 3.48-5.57; $p < 0.001$) brachen deshalb die Behandlung ab.

Im Vergleich zu einer alleinigen ASS-Therapie wurde im Hinblick auf tödliche Blutungen kein erhöhtes Risiko verzeichnet (0.3% vs. 0.3%), und es wurde nur ein leichter Anstieg intrakranieller Blutungen (0.6% vs. 0.5%) beobachtet. Der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich durch Blutungen mit Abfall des Hämoglobinwertes. Das erhöhte Risiko unter Brilique für schwere Blutungen wurde primär durch eine erhöhte Rate sogenannter „anderer schwerer Blutungen“ verursacht (1.6% „andere schwere Blutungen“, 0.3% tödliche Blutung, 0.6% intrakranielle Blutung). Daten im Zusammenhang mit „anderer schwerer Blutungen“ sind noch nicht veröffentlicht, liegen aber dem BAG vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, der mindestens 12 Monate zurückliegt, ist keine Initialdosis von Ticagrelor erforderlich, und die empfohlene Dosis beträgt 60 mg zweimal täglich. Patienten, die zum Zeitpunkt des akuten Ereignisses mit Brilique 90 mg zweimal täglich begonnen haben, können nach 12 Monaten ohne Unterbrechung auf die Behandlung mit Brilique 60 mg zweimal

täglich umgestellt werden. Die neu angebotenen Packungsgrößen decken den Bedarf einer Initial- und einer Dauertherapie ab.

Medizinischer Bedarf

Trotz der bislang empfohlenen ASS-Monotherapie als lebenslängliche Standardtherapie nach akutem Koronarsyndrom und bei koronarer Herzkrankheit, bleibt ein nachweislich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Hochrisikopatienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt bestehen. Für hospitalisierte Patienten mit Myokardinfarkt beträgt das Risiko eines nicht tödlichen MI, eines nicht tödlichen Schlaganfall oder kardiovaskulären Todes im 1. Jahr nach Ereignis 18%. Für Patienten, die innerhalb des 1. Jahres kein weiteres Ereignis haben, beträgt das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in den folgenden 3 Jahren 20%.

In internationalen Leitlinien ist die Empfehlung zur Langzeitbehandlung mittels dualer Thrombozytenaggregationshemmung aufgenommen worden. Es wird jedoch empfohlen, dass der Einsatz nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zu erfolgen hat. Das individuelle ischämische Risiko ist gegenüber dem Blutungsrisiko des Patienten abzuwägen. Es besteht jedoch kein klarer Konsensus darüber, welche konkreten Risikofaktoren oder Kombinationen von Risikofaktoren für die Fortsetzung oder den Abbruch der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach 12 Monaten hinzugezogen werden sollen. Es obliegt somit dem behandelnden Arzt eine individuelle Abwägung des Nutzen-Risiko Profils vorzunehmen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung
In Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention thrombotischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, der mind. 12 Monate und nicht länger als 2 Jahre zurückliegt, oder bei denen eine allfällige Unterbrechung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nicht länger als 1 Jahr dauerte. Zusätzlich müssen diese Patienten mind. einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (zweiter vorangegangener Myokardinfarkt; koronare Mehrgefässerkrankung; Diabetes mellitus, der eine Medikation erfordert; Alter ≥65 Jahre und/ oder chronische nichtterminale Niereninsuffizienz) aufweisen. Die erweiterte Behandlung mit Brilique über 3 Jahre hinaus bedarf einer erneuten Evaluierung des Nutzen-Risiko-Profiles des Patienten.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Plavix 75mg, 28 Tabletten zum Preisniveau vor Patentablauf auf Grundlage der Tagestherapiekosten
- Aufgrund des durchschnittlichen Fabrikabgabepreises der Referenzländer von Brilique 60mg, 56 Stk: Fr. 61.04
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
56 Filmtabletten, 60 mg	Fr. 66.15	Fr. 92.35

168 Filmtabletten, 60 mg	Fr. 198.45	Fr. 244.20
--------------------------	------------	------------