

Apixaban (neues Anwendungsgebiet: Behandlung und Prophylaxe, Venenthrombosen und Lungenembolien)

Beschluss vom: 19. Februar 2015
In Kraft getreten am: 19. Februar 2015
BAnz AT 24.03.2015 B2

gültig bis: unbefristet

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014):

Eliquis® ist angezeigt zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen

Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z.B. Enoxaparin).

Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

- (parallel zur Initial-Behandlung einzuleitende) Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen

Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin), die für diese Indikationen zugelassen sind, sowie gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin):

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Zu a)

Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich des Therapieregimes Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin [Studie AMPLIFY (CV185056)]¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	2608	41 (1,6 ^b)	2630	52 (2,0 ^b)	0,80 [0,53; 1,19] 0,296 ^c
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität					
Gesamt	2609	84 (3,2)	2635	104 (3,9 ^b)	0,82 [0,61; 1,08] 0,155
Symptomatische nicht tödliche TVT					
Gesamt	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08] 0,090
Symptomatische nicht tödliche LE					
Gesamt	2606	27 (1,0)	2632	25 (0,9 ^b)	1,09 [0,63; 1,89] 0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					

¹ IQWiG Dossierbewertung A14-28, Version 1.0, Stand: 26.11.2014; betrachtet werden dichotome Endpunkte.

² Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.

Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,44 [0,36; 0,55] < 0,001 4,3 vs. 9,7 (5,4 %)
schwere Blutungen					
Gesamt	2676	15 (0,6 ^b)	2689	49 (1,8)	0,31 [0,17; 0,55] < 0,001 0,6 vs. 1,8 (1,2 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt	2676	103 (3,8 ^b)	2689	215 (8,0)	0,48 [0,38; 0,60] < 0,001 3,8 vs. 8,0 (4,2 %)
UE^d					
Gesamt	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	n.a.
SUE^d					
Gesamt	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,11 [0,96; 1,29] 0,141
Therapieabbruch wegen UE^d					
Gesamt	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,25] 0,796
Verwendete Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; VTE: venöse Thromboembolie					
^a Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR, dem zugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt.					
^b Berechnung des IQWiG.					
^c Wegen abweichender Angaben zu der Anzahl ausgewerteter Patienten zwischen Modul 4 und Studienbericht eigene Berechnung von RR, Konfidenzintervall und p-Wert (exakter Fisher-Test).					
^d Ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte.					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen

ca. 114 000

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

ca. 127 000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eliquis® (Wirkstoff: Apixaban) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

Eliquis® wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten, die Apixaban voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt sowie einen Patientenausweis.

Patienten mit transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit Apixaban (mindestens 3 Monate) angezeigt wäre, wurden in der AMPLIFY-Studie nicht untersucht. Es liegen keine Daten für diese Patientenpopulation vor.

Ein geringeres Körpergewicht (<60 kg) kann gemäß Fachinformation von Eliquis® 5 mg mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen.

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban gemäß Fachinformation angezeigt sein. Zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung von Apixaban ist die Begründung für die Fortführung der Therapie in der Arztdokumentation festzuhalten.

4. Therapiekosten

a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen³

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban Erste Behandlungswoche	kontinuierlich, 2 x täglich	7	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin)			
Enoxaparin-Natrium ⁴	kontinuierlich, 2 x täglich	5	5
Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden TVT bzw. LE			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban 2. – 26. Behandlungswoche	kontinuierlich, 2 x täglich	183	183
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist; die Therapie ist parallel zur Initialbehandlung einzuleiten)			
Phenprocoumon ⁵	kontinuierlich	182	182
Warfarin ⁵	kontinuierlich	182	182

³ Betrachtet wird ein 6-monatiger Behandlungszeitraum bis zum empfohlenen Beginn einer indizierten prophylaktischen Therapie. Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die ggf. auch eine kürzere Therapiedauer (mind. 3 Monate) infrage kommt, werden nicht gesondert dargestellt.

⁴ Mindest - Behandlungsdauer 5 Tage. Mögliche Weiterführung der Therapie bis Erreichen eines INR-Wertes von 2 bis 3 (Siehe Fachinformation Clexane®).

⁵ Therapiebeginn parallel zur Initialbehandlung innerhalb von 2 bis spätestens 3 Tagen nach Beginn der Therapie mit NMH (hier Enoxaparin). Für die Darstellung der Therapiekosten wird davon ausgegangen, dass ab dem 2. Tag, nach Beginn der Therapie mit NMH, die Therapie mit VKA begonnen wird.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierungsschema	Menge pro Packung (Tabletten, Fertigspritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten (Tbl.), Fertigspritzen)
Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	5 mg	2 x tgl. 10 mg	200 Tbl.	28 Tbl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin)				
Enoxaparin-Natrium	80 mg	2 x tgl. 1 mg pro kg KG ⁶ s.c.	12 Fertigspritzen	10 Fertigspritzen
Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierender TVT bzw. LE				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	5 mg	2 x tgl 5 mg	200 Tbl.	366 Tbl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin K-Antagonist, die Therapie ist parallel zur Initialbehandlung einzuleiten ⁵)				
Phenprocoumon	3 mg	1. Tag 1 x tgl. 6 - 9 mg; 2. Tag 1 x tgl. 6 mg; Ab 3.Tag 1 x tgl. 1,5 - 4,5 mg	100 Tbl.	Initial 4 - 5 Tbl. Ab 3. Tag: 90 - 270 Tbl.
Warfarin	5 mg	Initial 1 x tgl. 2,5 - 5 mg; Ab 3. Tag 1 x tgl. 2,5 - 10 mg	100 Tbl.	Initial 1 - 2 Tbl. Ab 3. Tag 90 - 360 Tbl.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	282,80 € ⁷	281,03 € [1,77 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)		
Phenprocoumon	18,03 € ⁹	15,70 € [1,77 € ⁸ , 0,56 € ¹⁰]

⁶ Grundlage für Körpergewichts (KG)-bezogene Dosierungen ist das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile].

⁷ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Festbetrag

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Warfarin	18,03 € ⁹	16,26 € [1,77 € ^{8,11}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin)		
Enoxaparin-Natrium	122,03 € ⁹	120,26 € [1,77 € ^{8,13}]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten/ Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)				
Untersuchung des Gerinnungssystems unter Einschluss von PT, aPTT, Thrombinzeit u. Fibrinogen ¹²	1,55 €	einmalig vor Behandlungsbeginn, Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 €	1	1,55 €
Bestimmung der Thromboplastinzeit - aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 - 4 Wochen	6 - 8	3,60 € - 4,80 €
zweckmäßige Vergleichstherapie (Enoxaparin)				
Thrombozytenzählung (32037)	0,25 €	vor Beginn der Therapie am 1. Tag nach Beginn der Therapie anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Therapie	3 ¹³	0,75 €

¹¹ Der 10%ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V entfällt.

¹² Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 Euro. (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2014) [letzter Zugriff: 8. Dezember 2014].

¹³ Betrachtet wird eine Mindestbehandlungsdauer von 5 Tagen.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban ¹⁴	562,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	15,70 € - 47,10 €
Warfarin	16,26 € - 65,04 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen Untersuchung des Gerinnungssystems, Bestimmung der Thromboplastinzeit,	5,15 € - 6,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine)	
Enoxaparin-Natrium ¹⁵	100,22 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen Thrombozytenzählung	0,75 €

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)¹⁶, für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	kontinuierlich, 2 x täglich 2,5mg	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)				
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich 1,5 mg – 4,5 mg ¹⁷	kontinuierlich	365	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich 2,5 mg – 10 mg ¹⁷	kontinuierlich	365	365

¹⁴ Gemeinsame Kostenabbildung beider Behandlungsphasen.

¹⁵ Berücksichtigung des Verwurfes, da nach Abschluss der Initialbehandlung keine Weiterverwendung.

¹⁶ Betrachtet wird der Behandlungszeitraum einer indizierten prophylaktischen Therapie, bezogen auf ein Kalenderjahr, im Anschluss an eine vorausgehenden 6-monatige Initial-Behandlung.

¹⁷ Mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2,5 mg	200	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)			
Phenprocoumon	3 mg	100	182,5 – 547,5
Warfarin	5 mg	100	182,5 - 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	282,80 € ⁹	281,03 € [1,77 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)		
Phenprocoumon	18,03 € ¹¹	15,70 € [1,77 €, 0,56 € ²]
Warfarin	18,03 € ⁹	16,26 € [1,77 € ^{8,13}]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			Kosten/ Jahr
		Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)	Bestimmung der Thrombo- plastinzeit - aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 - 4 Wochen	13 - 17	7,80 € - 10,20 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban	1 025,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	28,65 € - 85,96 €
Warfarin	29,67 € - 118,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Bestimmung der Thromboplastinzeit)	7,80 € - 10,20 €