

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS[®] Filmtabletten)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
und Pfizer Deutschland GmbH

Modul 2

*Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen
Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-
valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder
mehreren Risikofaktoren.*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	14

Verzeichnis eigener Tabellen

Seite

Tabelle 2-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Wirkstoffe zur
Schlaganfallsprophylaxe 11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Pharmakologischer Angriffspunkt von Apixaban innerhalb der Gerinnungskaskade 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Anstaltspackung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INR	International Normalized Ratio
NVAF	Non-Valvular Atrial Fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
NYHA	New York Heart Association
PIVKA	Proteins Induced by Vitamin K-Absence
PZN	Pharmazentralnummer
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TF	Tissue Factor (Faktor III, Thromboplastin)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	Venöse Thromboembolie

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

Wirkstoff:	Apixaban
Markenname:	ELIQUIS[®] 2,5 mg Filmtabletten ELIQUIS[®] 5 mg Filmtabletten
ATC-Code:	B01AF02 (Alt: B01AX08)

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
PZN-8400012	EU/1/11/691/001	2,5 mg	10
PZN-8400029	EU/1/11/691/002	2,5 mg	20
PZN-8400035	EU/1/11/691/003	2,5 mg	60
PZN-8400041	EU/1/11/691/004	2,5 mg	60 x1
---- ^a	EU/1/11/691/005	2,5 mg	100 x1
---- ^a	EU/1/11/691/006	5 mg	14
PZN-1647755	EU/1/11/691/007	5 mg	20
PZN-1647838 Bündelpackung 5x20 PZN-1647821	EU/1/11/691/007	5 mg	20 (AP)
---- ^a	EU/1/11/691/008	5 mg	56
PZN-1647778	EU/1/11/691/009	5 mg	60
PZN-1647784	EU/1/11/691/010	5 mg	100
---- ^a	EU/1/11/691/011	5 mg	168
PZN-1647809^b	EU/1/11/691/012	5 mg	200
---- ^a	EU/1/11/691/013	2,5 mg	168

a: diese Packungsgröße wird zur Zeit nicht vermarktet und besitzt daher keine PZN
b: diese Packungsgröße soll nach Änderung der Packungsgrößenverordnung auf den Markt gebracht werden
AP: Anstaltspackung

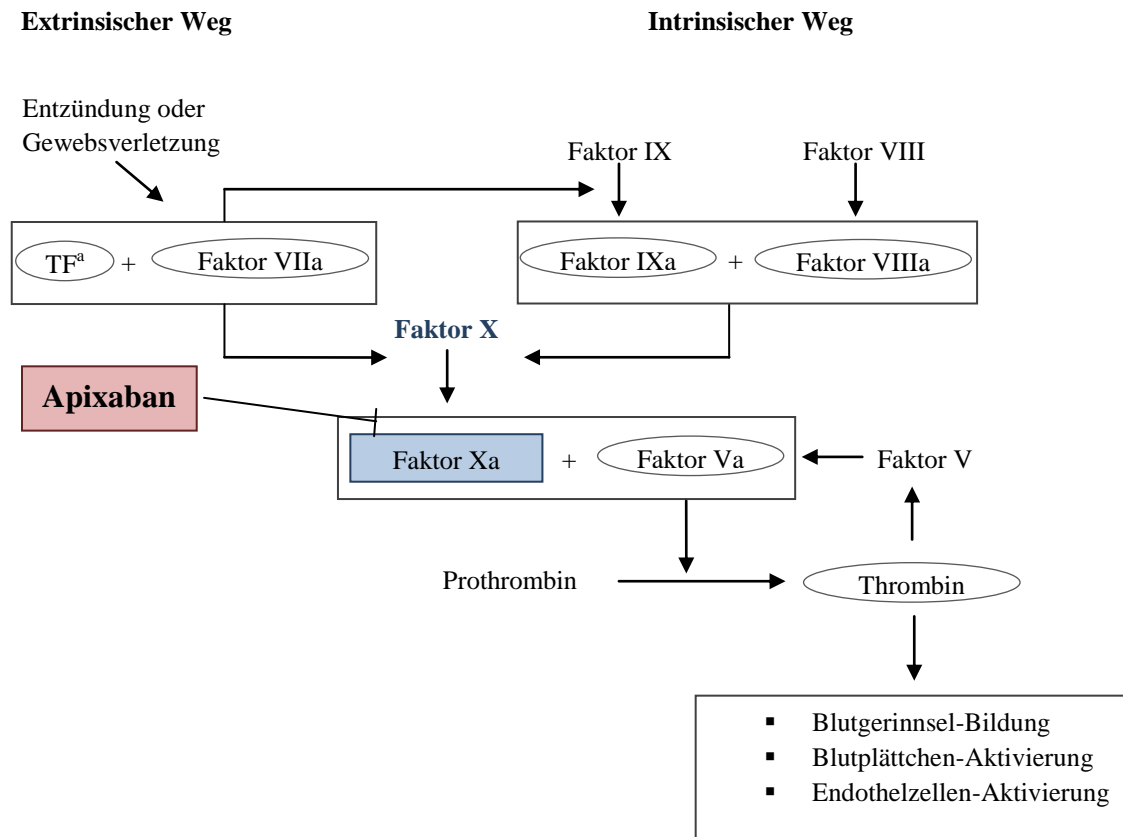
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Apixaban ist ein vollsynthetischer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums des Blutgerinnungsfaktors Xa (1), (2). Für seine antithrombotische Aktivität ist im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux kein Antithrombin III notwendig. Apixaban hemmt freien und fibringebundenen Faktor Xa sowie die Prothrombinase-Aktivität. Apixaban hat keinen direkten Effekt auf die Thrombozytenaggregation, aber hemmt die Thrombozytenaggregation indirekt über seine Wirkung auf Thrombin (1). Aufgrund seines Wirkungsmechanismus durch Hemmung des Faktors Xa hemmt Apixaban die Thrombinbildung und die Blutgerinnungsbildung (s. a. Abbildung 2-1). Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor. Präklinische Studien mit Apixaban in Tiermodellen haben eine antithrombotische Wirksamkeit bei der Vorbeugung arterieller und venöser Thrombosen in Dosierungen gezeigt, unter denen die Hämostase erhalten bleibt. Apixaban ist damit nach Rivaroxaban der zweite Vertreter der oralen Faktor-Xa-Inhibitoren.

Die beiden Wirkstoffe unterscheiden sich jedoch u.a. quantitativ in ihren Eliminationswegen (s. a. Tabelle 2-A) (2), (3), (4).

Abbildung 2-1: Pharmakologischer Angriffspunkt von Apixaban innerhalb der Gerinnungskaskade



a: TF: Tissue Factor

Quelle: modifiziert nach Turpie 2007 (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 Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren“, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind, sind die Wirkstoffe Phenprocoumon und Warfarin (VKA) sowie die neuen oralen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa[®] Hartkapseln) und Rivaroxaban (Xarelto[®] Filmdoubletten) zugelassen (6), (7), (8).

Der erste Vertreter der Faktor-Xa-Inhibitoren ist der Wirkstoff Rivaroxaban (ab 2013 gültiger ATC-Code: B01AF01 (9), alt: B01AX06) (4). Analog zu Apixaban ist Rivaroxaban oral verfügbar und inhibiert selektiv und direkt den Gerinnungsfaktor Xa. Die Hemmung von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei die Bildung von Thrombin und auch von Blutgerinnseln inhibiert wird. Es konnte weder ein direkter Einfluss von Rivaroxaban auf die Thrombozyten noch eine Inhibierung des Thrombins (aktivierter Faktor II) gezeigt werden (4).

Ein weiterer selektiv wirkender antithrombotischer Wirkstoff ist Dabigatran etexilat (ATC-Code: B01AE07) (10), welcher zur Gruppe der direkten Thrombininhibitoren gehört. Das Prodrug Dabigatran etexilat zeigt selbst keine pharmakologische Aktivität und muss in vivo erst bioaktiviert werden. Nach peroraler Applikation wird das Molekül resorbiert und mittels katalytischer Esterase in der Leber und im Plasma zu Dabigatran hydrolysiert. Im Plasma hemmt das aktive Substanz Dabigatran als kompetitiver, reversibler direkter Inhibitor die Serinprotease Thrombin. Da Thrombin in der Gerinnungskaskade die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt, verhindert seine Hemmung folglich die Thrombusentstehung. Zusätzlich inhibiert Dabigatran freies und fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation (10).

Im Gegensatz zu den neuen antithrombotischen Mitteln Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran etexilat ist die Überwachung einer Therapie mit VKA in Form von Gerinnungskontrollen dringend erforderlich, weil die therapeutische Breite der VKA gering ist und die antikoagulatorische Wirkung durch viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, aber auch mit bestimmten Nahrungsmitteln beeinflusst werden kann (6), (7), (8). Zur Gruppe der VKA gehören die Wirkstoffe Warfarin (ATC-Code: B01AA03) (8) und Phenprocoumon (ATC-Code: B01AA04) (6), (7). Beide sind Racemate und liegen als Gemisch aus zwei Enantiomeren vor. VKA hemmen die hepatische Synthese von aktiven Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven Vorstufen (Precursor-Proteine). Die Aktivierung der Precursor-Proteine durch Gamma-Carboxylierung benötigt Vitamin K, welches zum inaktiven Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert wird. Durch eine Reduktion wird das Epoxid wieder in die aktive Form überführt (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus). Die postribosomale Synthese der Blutgerinnungsfaktoren erfordert Vitamin K als einen essenziellen Kofaktor. Die Regeneration von biologisch wirksamen Vitamin K wird durch VKA gehemmt. Hieraus resultiert die Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (proteins induced by vitamin K-absence, PIVKA) in Leber und Plasma. Das Ergebnis des in-vivo-Effektes ist eine teilweise Hemmung der Faktoren VII, IX, X und II-Aktivität. Darüber hinaus werden weitere Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen durch VKA gehemmt (z. B. in Knochen, Niere, Placenta) (6), (7), (8).

Im Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren“, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind, sind die Wirkstoffe Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) (11), (12), Dipyridamol in Kombination mit ASS (13) und ASS als Monotherapie (14) zugelassen.

Clopidogrel als Monopräparat (Iscover[®] 75 mg Filmtabletten (11), Plavix[®] 75 mg Filmtabletten (12)) zusätzlich zu ASS hat die Zulassung zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse einschließlich Schlaganfall bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen. Der Wirkstoff Clopidogrel (ATC-Code: B01AC04) (11), (12) gehört zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH). Clopidogrel ist pharmakodynamisch inaktiv und wird in vivo durch CYP450-Enzyme bioaktiviert. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Die Thrombozytenaggregationshemmung wird über die selektive Inhibierung der Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor P2Y₁₂ und die ausbleibende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein-GPIIb/IIIa-Komplexes vermittelt. Da dieser Mechanismus irreversibel ist, sind Thrombozyten dauerhaft beeinträchtigt. Die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung. Clopidogrel (Iscover[®] 75 mg Filmtabletten (11), Plavix[®] 75 mg Filmtabletten (12)) ist in der Indikation Prävention atherothrombotischer Ereignisse einschließlich Schlaganfall bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (15).

Die Fixkombination von Dipyridamol 200 mg (ATC-Code: B01AC07) und ASS 25 mg (ATC-Code: B01AC06) (Aggrenox[®] 200 mg/25 mg Retardkapseln (13)) hat die Zulassung zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA), jedoch nicht explizit zur Prophylaxe von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern. Aggrenox[®] gehört zur Gruppe der Kombination von TAH. Kombinationen mit Dipyridamol haben den ATC-Code C01DX71 (9). Der Wirkstoff Dipyridamol hemmt in vitro und in vivo die Adenosinaufnahme in Erythrozyten, Thrombozyten und Endothelzellen (konzentrationsabhängiger maximaler Effekt ca. 80%). Dies hat zur Folge, dass es zu einer Erhöhung der lokalen Adenosinkonzentration kommt und die Adenylylatzyklase stimuliert wird. Der zyklische Adenosinmonophosphat-Spiegel in den Thrombozyten steigt und verhindert so die Mobilisierung von freiem Kalzium. Die Plättchenaktivierung wird gehemmt. Aufgrund des extrazellulär erhöhten Adenosins kommt es darüber hinaus zu einer vasodilatierenden Wirkung. Die gleichzeitige Hemmung der Phosphodiesterase durch Dipyridamol wirkt ebenfalls vasodilatativ (13).

ASS als Monotherapie hat eine Zulassung u.a. zur Vorbeugung von TIA und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind (14), (16), (17), (18). In Deutschland sind ASS-Präparate zur antithrombotischen Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien in den Stärken 50 mg, 75 mg, 100 mg und 250 mg im Handel (19). Der Wirkstoff ASS (ATC-Code: B01AC06) gehört zur Gruppe der TAH und hemmt über eine Acetylierung (Serin 529) irreversibel die Funktion von Cyclooxygenasen. In den Thrombozyten wird so die Synthese des Prostaglandins Thromboxan A₂ irreversibel verhindert, welches die Thrombozytenaggregation fördert und zusätzlich vasokonstringierend wirkt. In den kernlosen Thrombozyten ist dieser Effekt dauerhaft und hält gewöhnlich für die gesamte achttägige Lebensdauer eines Thrombozyten an. In den Endothelzellen der Gefäßwand hemmt ASS über den gleichen Mechanismus paradoxerweise die Bildung von Prostacyclin, einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

thrombozytenaggregationshemmenden und vasodilatorisch wirksamen Prostaglandin. Diese Wirkung der ASS ist bei einmal täglicher Gabe in niedriger Dosierung (<300 mg pro Tag) vorübergehend (14), (16), (18).

Von den oben beschriebenen TAH wurde für Patienten, die für eine Therapie mit VKA ungeeignet sind, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Monotherapie mit ASS als die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (20). Weitere Details zur zweckmäßigen Vergleichstherapie finden sich im Abschnitt 3.1 des dritten Moduls.

In einer Übersicht sind verschiedene Eigenschaften der Pharmaka zur Prophylaxe von Schlaganfällen dargestellt (s. a. Tabelle 2-A).

Tabelle 2-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Wirkstoffe zur Schlaganfallsprophylaxe

	Apixaban (1), (2)	ASS (14), (16), (18)	Clopidogrel (11), (12)	Dabigatran- etexilat (10)	VKA^a (17)	Rivaroxaban (4)
Wirkungsmechanismus	direkter reversibler Inhibitor des Faktor Xa	TAH	TAH	direkter reversibler Thrombinhemmer	VKA, Inhibierung der Gerinnungsfaktorbildung (II, VII, IX, X)	direkter reversibler Inhibitor des Faktor Xa
Applikationshäufigkeit	2-mal täglich	1-mal täglich	1-mal täglich	2-mal täglich	1-mal täglich	1-mal täglich
Tagesdosis ^b	10 mg	50 - 250 mg	75 mg	300 mg	INR-adjustiert, meist 1,5-4,5 mg	20 mg
Monitoring	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	notwendig	nicht notwendig
Wirkungseintritt	ca. 3-4 Stunden	ca. 10-20 Minuten	ca. 2-4 Stunden	ca. 2 Stunden	2-3 Tage	2-4 Stunden
Elimination	1/4 renal 3/4 Fäzes	überwiegend renal	1/2 renal 1/2 Fäzes	überwiegend renal (85%)	überwiegend renal	2/3 renal 1/3 Fäzes
Halbwertszeit	12 Stunden	2-30 Stunden ^c	6 Stunden	12-14 Stunden	6,5 Tage	5-13 Stunden
<p>a: VKA am Beispiel Phenprocoumon b: angegeben ist die übliche Tagesdosis. Gemäß Fachinformationen ist eine Anpassung bei bestimmten Patientensubgruppen notwendig. Diese Konstellation ist hier nicht berücksichtigt. c: in niedriger Dosierung ist mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Stunden auszugehen. INR: International Normalized Ratio TAH: Thrombozytenaggregationshemmer VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>						

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 ^a
„Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i>	19. November 2012	B
„Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i>	19. November 2012	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation bzw. dem öffentlichen Europäischen Bewertungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) entnommen (2), (3).

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 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.“	18.05.2011

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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation bzw. dem EPAR entnommen (2), (3).

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 ^a
Deutschland (im Rahmen einer zentralen Zulassung)	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	18.05.2011	A
Europäischer Wirtschaftsraum (EWR): EU, Norwegen, Island, Liechtenstein (im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens)	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	18.05.2011	A
Argentinien	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	19.07. 2012	A
Australien	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	14.07.2011	A
Brasilien	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	04.07.2011	A
Canada	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	22.12.2011	A
Hong Kong	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	16.08.2012	A
Indien	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	03.08.2012	A
Indonesien	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	03.04.2012	A
Israel	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	28.06.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Kolumbien	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	23.07.2012	A
Peru	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	23.08.2012	A
Philippinen	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	16.08.2012	A
Russland	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	03.02.2012	A
Schweiz	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	29.08.2011	A
Südkorea	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	30.11. 2011	A
Türkei	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	03.08.2012	A

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.

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.

Es wurde Anfang November 2012 eine Abfrage in der relevanten, konzerneigenen Zulassungsdatenbank durchgeführt (21).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ziel der Informationsbeschaffung für das Modul 2 war es, publizierte Daten zu zugelassenen Anwendungsgebieten und allgemeine Angaben zum Wirkungsmechanismus zu identifizieren. Dafür wurde eine Suche bei PubMed durchgeführt mit den Stichworten Apixaban, Review, Anticoagulants/pharmacology, English, German. Darüber hinaus sind der EPAR für Apixaban sowie die aktuellen Fachinformation der zitierten Antithrombotika als Informationsquellen benutzt worden.

Abschnitt 2.1.1: Die Informationen sind dem EPAR, den Fachinformationen von ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten und ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten und einem Artikel (PubMed-Recherche s.o.) entnommen.

Abschnitt 2.1.2: Die Informationen entstammen dem EPAR sowie Publikationen der Herstellerfirma zum Wirkungsmechanismus. Die Angaben zu anderen Antithrombotika entstammen der jeweilig aktuellen Fachinformation.

Abschnitt 2.2.1: Die Angaben stammen aus den Fachinformationen von ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten und ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten.

Abschnitt 2.2.3: Es wurde eine interne Abfrage zum internationalen Zulassungsstatus von Apixaban durchgeführt.

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. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten. Middlesex: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,; November 2012.
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten. Middlesex: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
3. EMA. EPAR. ELIQUIS® Filmtabletten. London: EMA; November 2012.
4. Bayer Pharma AG. Fachinformation. Xarelto® 20 mg Filmtabletten. Berlin: Bayer Pharma AG; 2012 November.
5. Turpie AGG. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1238-47.
6. Wörwag Pharma GMBH & CO KG. Fachinformation. Phenprogamma® 3. Böblingen: Wörwag Pharma GMBH & CO KG; September 2012.
7. MEDA Pharma GmbH & Co KG. Fachinformation. MARCUMAR®. Bad Homburg: MEDA Pharma GmbH & Co KG; Dezember 2010.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. Coumadin® 5mg. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; August 2008.
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK des AOK-Bundesverbandes. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Indes mit DDD-Angaben im Jahr 2012, April 2012. April 2012.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation. Pradaxa® 150 mg Hartkapseln. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH; August 2012.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. Iscover® 75 mg Filmtabletten. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Mai 2011.
12. Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. Fachinformation. Plavix® 75 mg Filmtabletten. Paris: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC; April 2012.
13. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation. Aggrenox® 200 mg/25 mg Retardkapseln. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH; Februar 2012.
14. Bayer Vital GmbH. Fachinformation. Aspirin® N 100mg/- 300mg. Leverkusen: Bayer Vital GmbH; 2010 Oktober.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlagen zur "Arzneimittel-Richtlinie". Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittelrichtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweis 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. Letzte Änderung in Kraft getreten am 01.10.2011 [online]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; [2012-11-13]; Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-269/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkung-2011-10-01.pdf>.
16. CT Arzneimittel. Fachinformation. ASS-CT 50 mg TAH Tabletten. Ulm: CT Arzneimittel; Januar 2012.
17. Wörwag Pharma GMBH & CO KG. Fachinformation. ASS gamma 75 mg Tabletten. Böblingen: Wörwag Pharma GMBH & CO KG; Februar 2012.
18. Nycomed. Fachinformation. Acesal 250 mg. Konstanz: Nycomed; Mai 2012.
19. Lauer. Acetylsalicylsäure (Auszug aus der Lauertaxe) 15.11.2012.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-005 (28.03.2012). 2012.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. AS-006 Regulatory Status With Indications Report (Auszug aus International Regulatory Information System). 05.11.2012.