

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (Eliquis® Filmltabletten)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Antithrombotika zur Behandlung und (Rezidiv)Prophylaxe der TVT und LE.....	9
Tabelle 1-B: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY (CV185056)-Studie.....	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPLIFY	Apixaban after the initial Management of PuLmonary embollism and deep vein thrombosis with First-line therapY
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
b.i.d.	zweimal täglich
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CYP3A4	Cytochrom P450-3A4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
NMH	Niedermolekulares Heparin
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
NYHA	New York Heart Association
o.d.	einmal täglich
P-gp	P-Glykoprotein
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t.i.d.	dreimal täglich
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich (engl. time in therapeutic range)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
VTE	Venöse Thromboembolie
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29, 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29, 80636 München
Telefon:	Telefon: +49 89 121 42 186
Fax:	Telefax: +49 89 121 42 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG
Anschrift:	Uxbridge, Middlesex UB8 1DH United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Apixaban
Handelsname:	Eliquis® 2,5mg Filmtabletten Eliquis® 5mg Filmtabletten
ATC-Code:	B01AF02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Apixaban ist ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Für diese antithrombotische Aktivität ist Antithrombin III nicht erforderlich. Apixaban hemmt die Aktivität des freien und Blutgerinnsel gebundenen Faktors Xa sowie der Prothrombinase. Apixaban hat keine direkten Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor.

Die in diesem Nutzendossier behandelten, in der Indikation „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ zugelassenen Wirkstoffe unterscheiden sich u.a. hinsichtlich Herstellung, Wirkmechanismus, Applikationsform und -häufigkeit, Elimination und Halbwertszeit (s.a. Tabelle 1-A).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Antithrombotika zur Behandlung und (Rezidiv)Prophylaxe der TVT und LE

	UFH ^a	NMH ^b	Fondaparinux ^c	Danaparoid ^d	VKA ^e	Rivaroxaban ^f	Dabigatran ^g	Apixaban ^h
Herstellung	Schweinedarm-Mukosa	Schweinedarm-Mukosa	synthetisch	Schweinedarm-Mukosa	synthetisch	synthetisch	synthetisch	synthetisch
Wirkmechanismus	indirekte Inhibition Prothrombinase- und Thrombin-komplex	indirekte Inhibition Prothrombinasekomplex	indirekte Faktor Xa-Inhibition	indirekte Faktor Xa-Inhibition	Inhibition Faktor II, VII, IX, XI	direkte Faktor Xa-Inhibition	direkte Thrombin-inhibition	direkte Faktor Xa-Inhibition
Antithrombin-abhängigkeit	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Applikationsform	intravenös / subkutan	subkutan	subkutan	intravenös / subkutan	oral	oral	oral	oral
Applikationshäufigkeit	i.v.: Dauerinfusion s.c.: b.i.d. oder t.i.d.	b.i.d.	o.d.	i.v.: Dauerinfusion 1 Wo.+ s.c.: b.i.d. 2 Wo.+	o.d.	b.i.d. / o.d.	b.i.d.	b.i.d.
Gerinnungskontrolle	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Wirkeintritt	i.v.: sofort s.c.: 20-30 Min.	30 Min.	2 Std.	4-5 Std.	2-3 Tage	2-4 Std.	ca. 2 Std.	3-4 Std.
Elimination	renal	überwiegend renal	überwiegend renal	überwiegend renal	überwiegend nicht renal	65% renal 35% nicht renal	80% renal 20% nicht renal	27% renal 73% nicht renal
Halbwertszeit	2 Std.	4-7 Std.	17-21 Std.	7 Std. (Thrombin-hemmung) / 25 Std. (Faktor Xa-Hemmung) ²⁸	ca. 6,5 Tage	5-13 Std.	12-14 Std.	12 Std.

a: z. B. Heparin-Natrium-25000-ratiopharm[®]; b: z. B. Enoxaparin - Clexane[®]; c: Arixtra[®]; d: Orgaran[®]; e: z. B. Phenprocoumon - Marcumar[®]; f: Xarelto[®]; g: Pradaxa[®]; h: Eliquis[®]
i.v.: intravenös, s.c.: subkutan, o.d.: einmal täglich, b.i.d.: zweimal täglich, t.i.d.: dreimal täglich

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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)</p> <p>Relevanter Abschnitt 4.4 der Fachinformation: <u>Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen</u> 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.</p>	28. Juli 2014	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: 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
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 ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse > II)	19.11.2012

VTE: venöse Thromboembolie/n; NVAf: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; NYHA: New York Heart Association

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) sind: Niedermolekulare Heparine (NMH) Die ZVT zur (parallel einzuleitenden) Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen sind: Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde in Anspruch genommen und fand am 13.02.2014 mit der Vorgangsnummer 2013-B-129 in der Geschäftsstelle des G-BA statt. Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt:

Zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer TVT bzw. LE sind niedermolekulare Heparine (NMH), die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin), die ZVT. Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die ZVT zur (parallel einzuleitenden) Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen sind Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die vom Antragsteller vorgeschlagene und vom G-BA bestimmte ZVT.

(Anmerkung: Die Begriffe tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) werden im Folgenden mit dem übergreifenden Begriff venöse Thromboembolie (VTE) subsummiert).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin wurde bei Erwachsenen in der AMPLIFY (CV185056) Studie mit ausreichend hoher Fallzahl und konsistenten Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte geprüft. Die Kriterien des Ausschusses für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) für einen ausreichenden Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit durch eine einzelne pivotale Studie sind erfüllt.

In der Gesamtschau ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin in der Behandlung der TVT und LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen:

Gesamte Zielpopulation: Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Apixaban zeigte für alle auf Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte, die zur Kategorie „Nebenwirkungen“ gehören, eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos im Verhältnis zur ZVT („Schwere Blutung“: Relatives Risiko (RR)=0,31; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,17; 0,55]; „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“: RR=0,48; 95%-KI: [0,38; 0,60]; „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“: RR=0,44; 95%-KI: [0,36; 0,55]; „Kleinere Blutung“: RR=0,62; 95%-KI: [0,54; 0,70]; „Alle Blutungen“: RR=0,59; 95%-KI: [0,53; 0,66]). Dabei wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle auf Blutungsereignisse bezogene Endpunkte nachgewiesen.

Das Ergebnis in Bezug auf die Reduktion von Blutungen erfolgte dabei ohne gleichzeitige Einschränkungen auf Seiten der Wirksamkeit: Für den primären Kombinationsendpunkt der AMPLIFY-Studie „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ war Apixaban der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin statistisch signifikant Nicht-Unterlegen (RR=0,84; 95%-KI: [0,60; 1,18]; $p < 0,0001$). Die Risikoreduktion unter Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin betrug 16%, war aber statistisch nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikant überlegen ($p=0,3128$). Ähnliche Ergebnisse zeigen die weiteren patientenrelevanten Endpunkte aus dem Bereich Morbidität (siehe Tabelle 1-B).

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens als „beträchtlich“, basiert darüber hinaus auf dem übergreifenden Kombinationsendpunkt „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (RR=0,62; 95%-KI: [0,47; 0,83]), der die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen umfasst. Dieser Kombinationsendpunkt enthält den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ und den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“.

Für „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ (RR=0,96; 95%-KI: [0,92; 1,00]) zeigte Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin einen geringen Zusatznutzen, während für „Schwerwiegende UE“ (RR=1,11; 95%-KI: [0,96; 1,29]) und „Therapieabbruch wegen UE“ (RR=0,97; 95%-KI: [0,74; 1,25]) kein statistisch signifikanter Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT nachgewiesen werden konnte. Das gleiche gilt auch für UE von besonderem Interesse. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ (RR=0,53; 95%-KI: [0,44; 0,63]), bei dem Apixaban einen beträchtlichen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT aufweist.

Tabelle 1-B: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY (CV185056)-Studie während des Gesamtzeitraums

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin RR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalität und Morbidität					
Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod	2609	59 (2,3)	2635	71 (2,7)	0,84 [0,60; 1,18] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,3128$
Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	2609	84 (3,2)	2635	104 (4,0)	0,82 [0,61; 1,08] $p = 0,1554$
Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	2609	61 (2,3)	2635	77 (2,9)	0,80 [0,57; 1,11] $p = 0,1848$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin RR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	2609	41 (1,6)	2635	52 (2,0)	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2657
Kardiovaskuläre Mortalität	2608	15 (0,6)	2630	23 (0,9)	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1959
VTE-bedingter Tod	2608	12 (0,5)	2630	16 (0,6)	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4539
Morbidität					
Symptomatische nicht-tödliche TVT	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0901
Symptomatische nicht-tödliche LE	2606	27 (1,0)	2632	25 (1,0)	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7463
Nebenwirkungen					
Schwere Blutung	2676	15 (0,6)	2689	49 (1,8)	0,31 [0,17; 0,55] p<0,0001
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	2676	103 (3,9)	2689	215 (8,0)	0,48 [0,38; 0,60] p<0,0001
Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,44 [0,36; 0,55] p<0,0001
Kleinere Blutung	2676	313 (11,7)	2689	505 (18,8)	0,62 [0,54; 0,70] p<0,0001
Alle Blutungen	2676	402 (15,0)	2689	676 (25,1)	0,59 [0,53; 0,66] p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	1795 (67,1)	2689	1923 (71,5)	0,94 [0,90; 0,97] p=0,0002
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	0,96 [0,92; 1,00] p=0,0417
Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	417 (15,6)	2689	410 (15,2)	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7795
Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1413
Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	162 (6,1)	2689	199 (7,4)	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0469
Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,25] p=0,7964
Thrombozytopenie (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	24 (0,9)	2689	13 (0,5)	1,85 [0,94; 3,62] p=0,0683
Akuter Myokardinfarkt (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	7 (0,3)	2689	6 (0,2)	1,18 [0,40; 3,51] p=0,7677
Akuter Schlaganfall (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	15 (0,6)	2689	13 (0,5)	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6706

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Neuropathische Ereignisse	2676	70 (2,6)	2689	85 (3,2)	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2171
Erhöhte Leberwerte	2676	162 (6,1)	2689	308 (11,5)	0,53 [0,44; 0,63] p<0,0001
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen					
Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse	2610	73 (2,8)	2635	118 (4,5)	0,62 [0,47; 0,83] p=0,0011
^a Die angegebenen p-Werte (p_1 bzw. p_2) für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ beziehen sich jeweils auf den einseitigen Test ($\alpha = 0,025$) auf Nicht-Unterlegenheit und auf den zweiseitigen Test ($\alpha = 0,05$) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.					

Insgesamt konnten konsistente Ergebnisse in den durchgeführten Subgruppenanalysen gezeigt werden. Es lagen für Effektmodifikationen wenige Hinweise (p-Wert des Interaktionsterms $<0,2$) und vereinzelt Belege (p-Wert des Interaktionsterms $<0,05$) vor. Die beobachtete Anzahl der Analysen, die einen Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation nahelegen, entspricht dabei in etwa der erwarteten Anzahl von falsch positiven Ergebnissen bei entsprechendem Alphaniveau. Eine medizinische Rationale konnte für keinen der Hinweise oder Belege bezogen auf eine Interaktion gefunden werden, was vermuten lässt, dass es sich dabei um Zufallsbefunde handelt. Die Ergebnisse aus der AMPLIFY-Studie können daher basierend auf der Gesamtpopulation interpretiert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ergebnissicherheit:

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT liegt eine hochwertige, randomisierte, aktivkontrollierte (Enoxaparin/Warfarin) Phase-III-Studie des Evidenzgrads I b (gemäß §5 Abs. 6 AMNutzV (Bundesministerium für Gesundheit 2014)) mit einem großen Stichprobenumfang von insgesamt 5395 Patienten vor (AMPLIFY (CV185056)). Die Qualität der AMPLIFY-Studie ist hoch, da das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial niedrig einzuschätzen ist. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft, da die Analysen gemäß ITT-Prinzip durchgeführt wurden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Die Validität aller Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

Die AMPLIFY-Studie bildet darüber hinaus die Versorgungsrealität bezüglich der Therapiegüte der ZVT (bestimmt anhand der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR)) in geeigneter Weise ab, um Aussagen über den Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin im deutschen Versorgungskontext zu erlauben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den Zusatznutzen von Apixaban unter Berücksichtigung des großen Studiumumfangs, der sehr hohen Studienqualität, der validen patientenrelevanten Endpunkte sowie der Evidenzstufe I b als sehr hoch einzuschätzen. Dementsprechend kann aus der zugrundeliegenden Evidenzlage ein **Beleg für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV §5 (7) Nr. 2 (Bundesministerium für Gesundheit 2014) als **beträchtlich** einzustufen, da im Verhältnis zur ZVT eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ durch eine Vermeidung von schweren Blutungsereignissen erreicht wird. Diese ist von besonderer Bedeutung für Patienten mit einer TVT oder LE, da Blutungsereignisse eine wesentliche Limitation bei der langfristigen Behandlung mit VKA darstellen. Darüber hinaus stellen insbesondere schwere Blutungen eine entscheidende Beeinträchtigung für den Patienten dar, da diese per Definition entweder durch hohen Blutverlust (Abfall des Hämoglobin um >2g/dl), die Notwendigkeit einer Transfusion (mehr als zwei Einheiten) oder einer Blutung an einer kritischen Lokalisation, wie intrakraniell, interspinal oder intrakardial, gekennzeichnet sind. Der beträchtliche Zusatznutzen erstreckt sich also auf eine für die Patienten relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und die bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Für die Kategorien „Verlängerung des Überlebens“ und „Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer“ wurde kein Zusatznutzen oder Schaden von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen. Im Rahmen einer hierarchischen Testung konnte belegt werden, dass Apixaban der ZVT Enoxaparin/Warfarin im primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ nicht unterlegen ist. Die Kategorie „Verbesserung der Lebensqualität“ ist nicht besetzt, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden können. Der Kombinationsendpunkt „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“, der die wesentlichsten Therapieziele der Behandlung einer TVT oder LE sowie einer Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE in sich vereinigt, belegt einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin in der Behandlung der TVT und LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen:

Gesamte Zielpopulation: Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Apixaban (Eliquis[®]) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur längerfristigen „Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) sowie zur Prävention rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen“. Eliquis[®] wird dagegen „nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit LE, die hämodynamisch instabil sind oder die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurde“.

Als Zielpopulation gelten daher hämodynamisch stabile Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer akuten symptomatischen (proximalen) TVT und / oder einer akuten symptomatischen LE mit Rezidivrisiko. Die Zielpopulation wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten AMPLIFY-Studie untersucht (Studie CV185-056).

Darüber hinaus wurde die placebokontrollierte AMPLIFY-Ext Studie (CV185-057) in einer Subpopulation der Zulassungspopulation durchgeführt, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei Behandlung mit VKA muss im Besonderen aufgrund des engen therapeutischen Fensters ein mögliches hohes Blutungsrisiko, mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden. Die AMPLIFY-Ext Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach 6 bis 12 Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profiles unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Apixaban erwies sich nach sechsmonatiger Behandlungsdauer im Vergleich zur Standardtherapie mit Enoxaparin/Warfarin als nicht unterlegen hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und als überlegen hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes „Schwere Blutung“ (AMPLIFY). Im Vergleich zu Placebo zeigte Apixaban nach 12-monatiger verlängerter Sekundärprophylaxe im Anschluss an eine 6- bis 12-monatige Antikoagulation eine statistisch signifikante Reduzierung symptomatischer rezidivierender VTE und Gesamttodesfälle ohne Zunahme der Blutungsrate (AMPLIFY-EXT).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Langzeittherapie der VTE mit VKA wird deren Dosierung auf eine Standard-INR von 2,0 bis 3,0 ausgerichtet. Eine INR-Adjustierung auf den therapeutischen Bereich und damit eine adäquate Dosierung von VKA erweist sich allerdings als schwierig, da deren antikoagulatorische Wirkung durch verschiedene pharmakodynamische Faktoren beeinflusst wird, die die Hämostase bei gegebenen Konzentrationen verändern. Die Regulierung einer adäquaten Dosierung über die INR wird darüber hinaus dadurch erschwert, da Patienten unter antikoagulatorischer Therapie bei vergleichbarer INR eine große individuelle Variabilität der Prothrombin-induzierten Blutgerinnungsreaktion zeigen, die in der Konsequenz ein schwer einschätzbares Blutungs- oder Gerinnungsrisiko durch Über- oder Unterdosierung bedeutet.

Somit besteht über die derzeit vorhandenen Therapieoptionen hinaus, nicht zuletzt aufgrund der Problematik bei der INR-gestützten Dosiskontrolle von VKA, dem daraus resultierenden schwer kalkulierbaren Blutungsrisiko sowie dem in der Konsequenz nach wie vor häufigen Therapieversagen, der Bedarf an Therapeutika, um die Behandlung der VTE zu optimieren.

Diesen Bedarf kann Apixaban als Vertreter der neuen oralen Antikoagulanzen decken. Es hemmt selektiv den Faktor Xa und beugt so der Blutgerinnung und damit der Entstehung von Thromben vor. Im Gegensatz zu VKA besitzt Apixaban eine lineare Pharmakokinetik, die die Einnahme des Arzneimittels in festen Dosierungen ermöglicht und somit regelmäßige Dosisanpassungen entbehrlich machen. Apixaban zeigt einen raschen Wirkeintritt, der eine einleitende Therapie mit NMH überflüssig macht. Außerdem hat Apixaban ein günstigeres Wechselwirkungsprofil mit anderen Arzneimitteln als VKA.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.	69.734 – 328.660 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit einer TVT oder LE	Beträchtlich	69.734 – 328.660 Patienten*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* es wurden die Angaben zur Inzidenz von Diehm et al. als Untergrenze verwendet und die Angaben aus der retrospektiven Datenbankstudie als Obergrenze, eine Korrektur um die Anzahl hämodynamisch instabiler Patienten erfolgt anhand des relativ großen Wertebereiches nicht.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	281,00 €- 553,19 €	19.595.254 €- 181.811.425 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
19.595.254 €- 181.811.425 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit einer TVT oder LE	281,00 €- 553,19 €	19.595.254 €- 181.811.425 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
19.595.254 €- 181.811.425 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Initiale Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin</i>					
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	innohep ® 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium)	Erwachsene Patienten mit einer TVT oder LE	90,12 €- 90,87 €	6.284.428 €- 29.865.334 €
<i>Parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten</i>					
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	Phenprocoumon: Marcumar®, Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Erwachsene Patienten mit einer TVT oder LE	15,60 €- 52,65 €	1.087.850 €- 17.303.949 €
<i>Summe: Initial-Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten</i>					
D	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	innohep ® 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium) + Phenprocoumon: Marcumar®, Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Erwachsene Patienten mit einer TVT oder LE	105,72 €- 143,52 €	7.372.278 €- 47.169.283 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2x täglich 5 mg.

Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2x täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung (mit entweder 2x täglich Eliquis 5 mg, oder einem anderen Antikoagulant) begonnen werden.

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.

Folgende Gegenanzeigen sind zu berücksichtigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien (außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- Blutungsrisiko
- Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen
- Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten Ischämischen Schlaganfalls
- Patienten mit künstlichen Herzklappen
- Operationen und invasive Eingriffe
- Vorrübergehende Unterbrechung der Therapie
- Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
- Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
- Patienten mit aktiver Krebserkrankung
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Ältere Patienten
- Körpergewicht
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Wechselwirkung mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und P-gp
- Operationen nach Hüftfraktur
- Laborparameter

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden:

- Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp
- Induktoren von CYP3A4 und P-gp
- Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und Nichtsteroidale Antirheumatika

Nebenwirkungen:

Mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation zu Apixaban (Eliquis®) tabellarisch aufgelistet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der pharmazeutische Unternehmer wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen:

- Regelmäßige Vorlage aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte
- Maßnahmen aus dem Risikomanagement-Plan (RMP)
- Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Wie im relevanten Anhang II-D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschrieben, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung für alle Ärzte, die Eliquis voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung stellen. Die wichtigsten Sicherheitshinweise müssen in diesem Schulungsmaterial für alle Indikationen enthalten sein.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Apixaban unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: 22.08.2014) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.