

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.12.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Vergleich verschiedener Antithrombotika mit Anti-Faktor Xa-Aktivität	8
Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-9: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-11: Nutzenbewertung von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	17
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen in Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event – Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ARR	Absolute Risiko Reduktion
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich-Medizinischen Fachgesellschaften
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Da	Dalton
EPAR	European Public Assessment Report – Öffentlicher Bewertungsbericht der Europäischen Zulassungsbehörde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIT-Typ II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
n.b.	Nicht bestimmbar
n.s.	Nicht signifikant
NMH	Niedermolekulare Heparine
NNT	Number needed to treat
RCT	Randomised Clinical Trial – randomisierte klinische Studie
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event – Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
s.c.	subkutan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
Std.	Stunde
TVT	Tiefe Venenthrombose
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Adresse:	Arnulfstraße 29, 80636 München
Telefon:	089-12142-186
Fax:	089-12142-262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com
Unterschrift:	 i.V.

An der Erstellung des Dossiers haben Dr. Johannes Hankowitz, Institut für Pharmakologie und präventive Medizin, Menzinger Straße 130, 80997 München sowie PD Dr. Aljoscha Neubauer, München mitgewirkt.

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 Markennamen 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
Markenname:	ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Noch nicht festgelegt B01AF (vom Hersteller für die Gruppe der Faktor-Xa-Inhibitoren bei der WHO beantragt) B01AX08 (vom WIdO vorgeschlagen)

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 Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa. Für seine antithrombotische Aktivität ist im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux kein Antithrombin III notwendig. Apixaban hemmt den freien und fibringebundenen Faktor Xa sowie die Prothrombinaseaktivität. Es hat keinen direkten Effekt auf die Thrombozytenaggregation, aber hemmt diese indirekt über seine Wirkung auf Thrombin. Aufgrund seines Wirkmechanismus durch Hemmung des Faktors Xa hemmt Apixaban die Thrombinbildung und die Blutgerinnungsbildung. Die Entstehung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien wird dadurch vermindert. Apixaban ist nach Rivaroxaban der zweite Vertreter oraler Faktor Xa-Inhibitoren, der sich jedoch u.a. in den Eliminationswegen quantitativ unterscheidet (siehe auch [Tabelle 1-5](#)).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Vergleich verschiedener Antithrombotika mit Anti-Faktor Xa-Aktivität

Parameter	NMH z.B. Enoxaparin	Rivaroxaban	Apixaban
Herstellung	Gemisch aus Polysacchariden aus Schweinedarmmukosa	vollsynthetisch	vollsynthetisch
Molekulargewicht	4.000 – 6.000 Da	436 Da	460 Da
Wirkmechanismus	Indirekte Faktor Xa- und IIa-Hemmung	Direkte Faktor Xa-Hemmung	Direkte Faktor Xa-Hemmung
Wirkung abhängig von Antithrombin III	Ja	Nein	Nein
Applikationsform	Subkutan	Oral	Oral
Applikationshäufigkeit (pro Tag)	1 x	1 x	2 x
Dosierung bei elektivem Hüft-/Knieersatz	40 mg	10 mg	2,5 mg
Prophylaxebeginn	Präoperativ	Postoperativ	Postoperativ
Heparininduzierte Thrombozytopenie	Ja 0,05 – 0,5%	Nein	Nein
Bioverfügbarkeit	92% nach s.c.-Gabe	80 – 100% nach oraler Gabe	50% nach oraler Gabe
Elimination	Renal	2/3 Renal 1/3 Fäzes	1/4 Renal 3/4 Fäzes
Eliminationshalbwertszeit	6-8 Std.	7-11 Std.	12 Std.

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 1-6* 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 1-6: 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 venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	18. Mai 2011	A
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 1-7* 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

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 1-8* 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 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	Enoxaparin 40 mg, 1x täglich subkutan mit präoperativen Beginn gemäß Zulassung

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)

Es hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2011-B-009) mit dem G-BA am 19.05.2011 hinsichtlich der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden. Die Vertreter des G-BA teilten mit, dass die Experten im Unterausschuss Arzneimittel dem Vorschlag folgen, dass Enoxaparin 40 mg¹ als ein für das zu bewertende Indikationsgebiet zugelassenes niedermolekulares Heparin die zweckmäßige Vergleichstherapie sei.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die vom Antragsteller vorgeschlagene und im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte „zweckmäßige Vergleichstherapie“. Grundlage für das Festlegen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA.

¹ Die Fachinformation von CLEXANE enthält folgende Angaben zur Peri- und Primärprophylaxe bei hohem Thromboserisiko: Bei Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko (z. B. im Zusammenhang mit einer orthopädisch-chirurgischen Behandlung) sollten einmal täglich 40 mg Enoxaparin-Natrium (entsprechend 0,4 ml CLEXANE 20/40 mg/ml) injiziert werden.

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 Nutzen und Zusatznutzen in der Indikation Prophylaxe einer venösen Thromboembolie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in zwei randomisierten klinischen Studien ADVANCE-3 (Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen) und ADVANCE-2 (Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen) geprüft. In beiden Studien wurde Apixaban gegen den Wirkstoff Enoxaparin verglichen, welcher der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entspricht.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE 3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE 2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Gesamtmortalität*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	1/2.699 0,04%	+0,07%	2/1.528 0,13%	0/1.529 0,00%	+0,13%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	2,99 (0,31-28,73)		p=0,625	n.b. n.b.		p=0,250
Alle VTE/Gesamtmortalität						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	-2,47 %	147/976 15,06%	243/997 24,37%	-9,31%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,36 (0,23- 0,56)**		p<0,001	0,62 (0,51-0,74)		p<0,001
Schwere VTE/VTE-bezogener Tod						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	-0,69%	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	-1,08%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,40 (0,19- 0,83)**		p=0,011	0,50 (0,26-0,97)		p=0,037
Lungenembolie*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	5/2.699 0,19%	-0,08%	4/1.528 0,26%	0/1.529 0,00%	+0,26%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,60 (0,14- 2,50)		p=0,507	n.b. n.b.		p=0,062
Schwere TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	7/2.196 0,32%	20/2.190 0,91%	-0,59%	9/1.192 0,76%	26/1.199 2,17%	-1,41%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,35 (0,15- 0,82)		p=0,012	0,35 (0,16-0,74)		p=0,004

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

** Die ursprünglich in der ADVANCE 3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

*** Die ursprünglich in der ADVANCE 2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9 (Fortsetzung): Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE 3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE 2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Alle TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	22/1.944 1,13%	68/1.911 3,56%	-2,43%	142/971 14,62%	243/997 24,37%	-9,75%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,32 (0,20- 0,51)		p<0,001	0,60 (0,50-0,72)		p<0,001
Größere Blutungen						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	22/2.673 0,82%	18/2.659 0,68%	+0,14%	9/1.501 0,60%	14/1.508 0,93%	-0,33%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,22 (0,65- 2,26)		p=0,536	0,65 (0,28-1,49)		p=0,300 ***
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	184/2.673 6,88%	172/2.659 6,47%	+0,41%	72/1.501 4,80%	88/1.508 5,84%	-1,04%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,06 (0,87- 1,30)		p=0,544	0,82 (0,61-1,11)		p=0,204
Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	91/2.673 3,40%	111/2.659 4,17%	-0,77%	40/1.501 2,66%	44/1.508 2,92%	-0,26%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,82 (0,62- 1,07)		p=0,141	0,91 (0,60-1,39)		p=0,674
Alle unerwünschten Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	1.752/2.673 65,54%	1.811/2.659 68,11%	-2,57%	786/1.501 52,37%	836/1.508 55,44%	-3,07%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,96 (0,93- 1,00)		p=0,047	0,94 (0,88-1,01)		p=0,091

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

** Die ursprünglich in der ADVANCE 3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

*** Die ursprünglich in der ADVANCE 2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in *Tabelle 1-10* 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	<p>Ja</p> <p>Zusammenschau der Ergebnisse: Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens</p> <p>Alle VTE+Gesamtmortalität: Beträchtlich, Beleg Schwere VTE+VTE-bezogener Tod: Beträchtlich, Beleg Alle TVT: Beträchtlich, Beleg Schwere TVT: Beträchtlich, Beleg Alle AE: Gering, Hinweis Vermeidung von HIT Typ II: Erheblich, Anhaltspunkt Vermeidung von Injektionshämatome: Gering, Anhaltspunkt Vermeidung von Nadelstichverletzungen: Gering, Anhaltspunkt</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

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)

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als therapeutische Verbesserung nach § 35 (1) SGB V ist für bestimmte patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen. Dieser Zusatznutzen konnte für jedes der beiden Patientenkollektive (Hüft- und Kniegelenksersatz) in separaten konfirmatorischen Studien der Evidenzstufe Ib nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin belegt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die folgend genannten vier patientenrelevanten Endpunkte mit jeweils ca. einer Halbierung der Ereignisraten unter Apixaban gegenüber Enoxaparin (siehe [Tabelle 1-9](#)) konnte ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt werden:

- Kombiniertes Endpunkt: alle VTE+Gesamtmortalität,
- Kombiniertes Endpunkt: schwere VTE + VTE-bezogener Tod,
- alle TVT und
- schwere TVT.

Diese Bewertung ist konsistent mit der Beurteilung der Europäischen Zulassungsbehörde, die zusammenfassend unter Nutzen-/Risiko Balance im EPAR zu Apixaban festgestellt hat: Die Anwendung von Apixaban zeigt eine bessere Wirksamkeit mit einer überlegenen Reduktion von klinisch relevanten Ereignissen einer VTE im Vergleich zu Enoxaparin bei vergleichbarem Blutungsrisiko.

Der Zusatznutzen ist im Wesentlichen auf die Reduktion von tiefen Beinvenenthrombosen und schweren tiefen Beinvenenthrombosen zurückzuführen, während für die Gesamtmortalität und Lungenembolierate kein Zusatznutzen gezeigt werden konnte.

Aufgrund von einer signifikanten Reduktion der **Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse** unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin in einer der relevanten klinischen Studien ergibt sich über den gefundenen Zusatznutzen hinaus ein **Hinweis auf einen geringeren Schaden** (Ausmaß: gering).

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte nach den Vorgaben zur Dossiererstellung sind in [Tabelle 1-11](#) aufgeführt.

Darüber hinaus gibt es **Anhaltspunkte** für einen Zusatznutzen neben den zehn betrachteten Endpunkten, die sich logisch ableiten lassen:

Unter Apixaban ist nicht mit dem Auftreten einer **heparininduzierten Thrombozytopenie** zu rechnen. Die **Vermeidung** dieser **häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung**, die speziell durch Heparin wie z.B. die zweckmäßige Vergleichstherapie hervorgerufen werden kann, ist als **erheblicher Zusatznutzen** anzusehen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz einer heparininduzierten Thrombozytopenie kann dies nicht in RCTs geprüft werden. Aufgrund der **oralen Applikationsweise von Apixaban** gegenüber einer subkutanen Injektion der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist **nicht mit Injektionshämatomen und Nadelstichverletzungen** zu rechnen. Da keine RCTs zu dieser Fragestellung durchgeführt werden, wird dies mit der Wahrscheinlichkeitskategorie **Anhaltspunkt** und dem Ausmaß **gering** bewertet. Es fehlt allerdings bisher eine Methodik, Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Applikationswege quantitativ erfassen. Ebenso ist nicht geklärt, wie mit sehr seltenen Nebenwirkungen, die z.B. aufgrund einer Molekülstruktur hervorgerufen werden, in Bezug auf die Bewertung eines Zusatznutzens umgegangen werden soll.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In keinem der zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte gab es einen Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, dass Apixaban einen geringeren Nutzen oder einen größeren Schaden aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die **Zusammenschau der Ergebnisse** lässt sich feststellen, dass alle Effektrichtungen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte in die gleiche Richtung – die eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – zeigen. Als für den Zusatznutzenbeleg bedeutendste Komponente wird dabei die Vermeidung von patientenrelevanten venösen Thromboembolien (VTE) angesehen, für die das Nutzensausmaß „beträchtlich“ festgestellt wurde. Aus diesem Grund wird auch in der Zusammenschau **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban** beansprucht.

Der belegte Zusatznutzen steht im Einklang mit Forderungen aktueller Leitlinien: Die AWMF-Fachgesellschaften definieren in ihrer aktuellen S-3-Leitlinie zur *Prophylaxe der VTE* als Qualitätsziele:

- die Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen und
- die Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen, insbesondere Blutungskomplikationen und therapieinduzierte Thrombozytopenie.

Mit Apixaban steht somit ein neues orales Antithrombotikum zur Verfügung, das im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie niedermolekulare Heparine einen Zusatznutzen hinsichtlich Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen/Komplikationen aufweist, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen und gleichzeitig das Auftreten einer therapieinduzierten Thrombozytopenie verhindert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Nutzenbewertung von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Patientenrelevanter Endpunkt	Wahrscheinlichkeits-Kategorie	Ausmaß
<u>Zusammenschau der Ergebnisse</u>	Beleg	Beträchtlich
<u>Gesamtmortalität:</u>	Kein Zusatznutzen	Entfällt
Kombinationsendpunkt aus: alle VTE, Gesamtmortalität	Beleg	Beträchtlich
Kombinationsendpunkt aus: Schwere VTE, VTE-bezogener Tod	Beleg	Beträchtlich
Lungenembolie	Kein Zusatznutzen	Entfällt
Schwere TVT	Beleg	Beträchtlich
Alle TVT	Beleg	Beträchtlich
Größere Blutungen	Kein Zusatznutzen	Entfällt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Kein Zusatznutzen	Entfällt
Absetzen der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE)	Kein Zusatznutzen	Entfällt
Alle unerwünschten Ereignisse (AE)	Hinweis	Gering
Heparininduzierte Thrombozytopenie	Anhaltspunkt	Erheblich
Injektionshämatome und Nadelstichverletzungen	Anhaltspunkt	Gering

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

Das Arzneimittel Apixaban ist für die VTE-Prophylaxe bei Patienten zugelassen, die sich einer elektiven² Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation unterziehen müssen. Da eine venöse Thromboembolie ohne VTE-Prophylaxe bei 40 - 60% der Operationen vorkommt, ist diese unbedingt erforderlich.

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Apixaban ist demnach die Gruppe von Patienten, bei denen eine elektive Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation durchgeführt werden soll.

Insgesamt werden jährlich in Deutschland etwa 160.000 erstmalige Hüft- und etwa 150.000 Knieendoprothesen-Erstimplantationen durchgeführt. Nicht-elektive Implantationen werden lediglich aufgrund akut vorliegender Femurfrakturen vorgenommen – der Anteil solcher Operationen liegt bei 20.000 pro Jahr.

Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz der Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in den nächsten Jahren weiter steigt. Abzüglich des Anteils privat Versicherter in der Zielpopulation und der nicht-elektiven Operationen ergibt sich aus GKV-Sicht eine Zielpopulation von 141.000 Patienten mit elektivem Hüft- und 139.000 Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz für das Jahr 2011.

Patienten mit der Indikationsstellung einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen sind in der Regel ältere Menschen. Der Anteil der über 60-Jährigen mit der Indikation Erstimplantation eines Hüftgelenksersatzes beläuft sich auf etwa 80%, bei erstmaligem Kniegelenksersatz auf etwa 85%. Es werden häufiger Frauen operiert: Während ihr Anteil bei Hüftgelenksersatz bei knapp 60% liegt, liegt ihr Anteil bei Kniegelenksersatz bei etwa 66%.

² Von „elektiven“ Eingriffen oder Operationen wird dann gesprochen, wenn diese nicht dringend notwendig sind (Wahloperationen) bzw. Operationen, deren Zeitpunkt nahezu frei gewählt werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Angesichts der Häufigkeit von 40-60% tiefer Beinvenenthrombosen bei Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen ohne VTE-Prophylaxe ist in der relevanten deutschen Leitlinie eine starke Empfehlung für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe ausgesprochen worden.

Zeichen einer versagenden Thromboembolieprophylaxe sind neben der venösen Thrombose insbesondere Lungenembolien. In Deutschland sind im Jahr 2009 mit der Diagnose Lungenembolie insgesamt 48.006 Patienten (davon verstarben 7.688) und 228.662 Patienten mit Erkrankungen der Venen stationär aufgenommen worden.

Hierbei ist davon auszugehen, dass dies nicht ausschließlich Folge einer unterlassenen Prophylaxe ist, sondern auch dem Versagen der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen geschuldet ist.

Es gibt einen medizinischen Bedarf zu Antithrombotika, die nicht auf Heparinbasis hergestellt werden, da Heparine (unfraktionierte sowie niedermolekulare Heparine) eine Antikörpervermittelte heparininduzierte Thrombozytopenien (HIT) auslösen können, die häufig mit schweren Hautnekrosen, Amputationen des Beines oder sogar mit dem Tod des Patienten einhergehen.

Über die vorhandenen Therapieoptionen mit niedermolekularem Heparin hinaus besteht damit angesichts der immer noch relativ häufig versagenden VTE-Prophylaxe ein Bedarf, das Thromboembolierisiko durch wirksamere und sicherere Behandlungsoptionen weiter zu senken. Die im Dossier vorgelegten klinischen Daten für Apixaban sollen belegen, dass der Wirkstoff diesen Bedarf besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie bedienen kann.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-12](#) 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 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	280.000 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in *Tabelle 1-13* 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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Die Ergebnisse der beiden randomisierten, doppelblinden Direktvergleichsstudien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sowohl bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz (ADVANCE-3) als auch bei elektivem Kniegelenkersatz (ADVANCE-2) einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Enoxaparin.

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren Alter, Geschlecht, der Kombination Geschlecht Frau und Alter, Ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, Gewicht und Nierenfunktionseinschränkung dargestellt. Hieraus lassen sich keine Hinweise entnehmen, dass der gefundene Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der Vergleichstherapie Enoxaparin nur für bestimmte Subpopulationen zutrifft.

Aufgrund der gefundenen konsistenten Ergebnisse wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Apixaban für alle Patienten beansprucht, die aufgrund der genannten Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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			
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	Patienten nach elektiven Hüftgelenkersatzoperationen	Beträchtlicher Zusatznutzen	141.000
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	Patienten nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen	Beträchtlicher Zusatznutzen	139.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 1-14](#) 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 1-14: 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		
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	48,09*	13.464.050

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*) gewichteter Durchschnitt aus den Kosten für Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen, vgl. [Tabelle 1-16](#); bezogen auf 141.000 Hüftgelenkersatzoperationen und 139.000 Kniegelenkersatzoperationen

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) 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 1-14](#).

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.464.050

Geben Sie in [Tabelle 1-16](#) 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 1-16: 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			
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	Patienten nach elektiven Hüftgelenksersatzoperationen	89,91	12.677.310*
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	Patienten nach elektiven Kniegelenksersatzoperationen	5,66	786.740 [#]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*) bezogen auf 141.000 Hüftgelenksersatzoperationen

#) bezogen auf 139.000 Kniegelenksersatzoperationen

Geben Sie in [Tabelle 1-17](#) 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 1-16](#).

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.464.050

Geben Sie in [Tabelle 1-18](#) 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 1-18: 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				
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	Enoxaparin 40 mg, 1x täglich subkutan, präoperativer Beginn; für 35 Tage bei Hüftgelenksersatz und 14 Tage bei Kniegelenksersatz	Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	51,44 [*]	14.405.050
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	Enoxaparin 40 mg, 1x täglich subkutan, präoperativer Beginn; für 35 Tage bei Hüftgelenksersatz	Patienten nach elektiven Hüftgelenksersatzoperationen	93,37	13.165.170
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	Enoxaparin 40 mg, 1x täglich subkutan, präoperativer Beginn; 14 Tage bei Kniegelenksersatz	Patienten nach elektiven Kniegelenksersatzoperationen	8,92	1.239.880

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*) gewichteter Durchschnitt aus den Kosten für Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen, bezogen auf 141.000 Hüftgelenksersatzoperationen und 139.000 Kniegelenksersatzoperationen

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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung umfassen verschiedene Ebenen:

- **Umsetzung des Risk Management Plans (RMP)**

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Apixaban zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch (on-label-use) zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen.

- **Sicherstellung der bestimmungsgemäßen Anwendung von Apixaban**

Neben den gesetzlichen Pharmakovigilanzmaßnahmen ist eine Beobachtung („drug utilization study“) geplant, die das Verschreibungsverhalten der Ärzte monitoriert. Damit soll sichergestellt werden, dass ein off-label use z.B. durch nachverordnete Verschreibungen vermieden wird.

- **Maßnahmen zur Förderung der Umsetzung der Qualitätsziele der Fachgesellschaften**

In der aktuellen Leitlinie sind als Qualitätsziele definiert:

- Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen
- Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen (insbesondere Blutungskomplikationen und therapieinduzierte Thrombozytopenien)

Die Ergebnisqualität der VTE-Prophylaxe soll über die Erfassung und Dokumentation der Rate von VTE-Ereignissen und der Rate von unerwünschten Therapieeffekten abgebildet werden. Im stationären Bereich soll die Rate postoperativer VTE-Ereignisse unter dem Aspekt der Patientensicherheit erfolgen. Ein Rückgriff auf Routinedaten kann zu einer Unterschätzung der Zahl tatsächlich eingetretener VTE-Komplikationen führen, da in der Regel nur symptomatische Ereignisse erfasst werden. Es besteht jedoch eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler TVT, asymptomatischer proximaler TVT, symptomatischer TVT und symptomatischer Lungenembolie.

Zur Erfassung der Umsetzung der Leitlinienempfehlung und zur Vereinheitlichung der Dokumentation werden Qualitätsindikationen vorgeschlagen, die im zu bewertenden Indikationsgebiet wie folgt lauten:

Hüftgelenksendoprothetik und hüftgelenksnahe Frakturen

Leitlinienempfehlung

- Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.
- Die medikamentöse Prophylaxe soll 28-35 Tage durchgeführt werden.

Qualitätsziel

- Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien
- Angemessene Dauer der VTE-Prophylaxe

Qualitätsindikator

- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe in diesem Indikationsgebiet ($\geq 95\%$)
- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 28. postoperativen Tag ($\geq 95\%$)

Kniegelenksendoprothetik und kniegelenksnahe Frakturen

Leitlinienempfehlung

- Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.
- Die medikamentöse Prophylaxe soll 11-14 Tage durchgeführt werden.

Qualitätsziel

- Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien
- Angemessene Dauer der VTE-Prophylaxe

Qualitätsindikator

- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe in diesem Indikationsgebiet ($\geq 95\%$)
- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 11. postoperativen Tag ($\geq 95\%$)