

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apixaban**

Vom 07. Juni 2012

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	8

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 14. Dezember 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Apixaban nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen sind diejenigen niedermolekularen Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Begründung:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Apixaban angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1. Für die Indikation der peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen können Antikoagulantien eingesetzt werden, die zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen nach größeren orthopädischen Operationen zugelassen sind. Somit sind unfraktionierte Heparine, Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombininhibitoren, direkte Inhibitoren des Gerinnungsfaktors Xa und Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine (NMH) für das oben genannte Anwendungsgebiet indiziert. Aus der Wirkstoffklasse der NMH haben Tinzaparin und Reviparin die Zulassung nur für Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko und kommen deshalb für den Einsatz nach Knie- und Hüftgelenksersatzoperationen und folglich als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
2. Die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen die Anwendung von abgestuften Kompressionsstrümpfen. Diese haben jedoch keine Empfehlung als alleinige Therapieform. Folglich kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang keine Bewertung des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen für bestimmte Arzneimittel vor.

4. In der Gesamtsicht wird die Evidenzlage für die niedermolekularen Heparine im Vergleich zu den anderen in Frage kommenden Wirkstoffklassen als am besten eingeschätzt. Für niedermolekulare Heparine liegen als einzige Wirkstoffklasse zu allen anderen Wirkstoffklassen direkt vergleichende Studien vor, sowohl zu unfractionierten Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten, direkten Thrombininhibitoren als auch Faktor Xa – Inhibitoren. Eine Überlegenheit dieser Wirkstoffklasse konnte gegenüber Vitamin K-Antagonisten und unfractionierten Heparinen gezeigt werden während gegenüber direkten Thrombininhibitoren weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit festgestellt werden konnte. Aufgrund den im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen fehlenden Langzeiterfahrungen in der Anwendung von Faktor Xa-Inhibitoren, werden die niedermolekularen Heparine als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
5. Die NMH sind von der Festbetragsregelung umfasst und sind somit als wirtschaftlich anzusehen.

## 2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Nutzenbewertung des IQWiG für Apixaban (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A11-03 vom 12.03.2012) wurden die Studienergebnisse der Einzelstudien ADVANCE-2 (Kniegelenksersatzoperation) und ADVANCE-3 (Hüftgelenksersatzoperation) primär im Rahmen von Meta-Analysen zusammengefasst. Für die beiden Indikationen wurden getrennte Aussagen getroffen, sofern die Meta-Analysen heterogen waren.

Der G-BA erachtet demgegenüber jedoch eine Auswertung der Einzelstudien aus medizinischen Erwägungen als sachgerechter, da sich die Studien in Behandlungsdauer, in den beiden Indikationen Knie- und Hüftgelenksersatz, in den entsprechenden Operationsmethoden und den damit verbundenen Risiken für die Patienten maßgeblich voneinander unterscheiden.

So unterschieden sich die eingesetzten Operationsmethoden hinsichtlich der Verwendung einer Blutsperre (Tourniquets) und des Einsatzes von Knochenzement: In der ADVANCE-2-Studie kamen bei ca 10% der Patienten Tourniquets und bei ca 95 % der Patienten Knochenzement zum Einsatz, dem gegenüber kamen bei der ADVANCE-3 Studie bei weniger als 0,1 % der Patienten Tourniquets und bei ca 28 % der Patienten Knochenzement zum Einsatz. Die oben genannten Parameter stellen jeweils unabhängige Risikofaktoren für Thromboembolien dar und könnten in einer Metaanalyse zu Ergebnisverzerrungen in den Einzelindikationen führen. Aufgrund dessen hat der G-BA bei seiner Entscheidung zum Zusatznutzen von Apixaban die Studienergebnisse zu den Anwendungsgebieten elektive Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen auf Basis der Einzelstudienauswertungen separat betrachtet.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beinhalteten jeweils eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsperiode. Am Ende der Behandlungsperiode wurde entsprechend dem Studienprotokoll eine obligatorische Phlebographie durchgeführt. Die aufgrund der Phlebographie diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombosen indizierten eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation. Diese therapeutischen Behandlungen mit Antikoagulanzen in der Nachbeobachtungsperiode führen potentiell zu Verzerrungen der Studienergebnisse für die Gesamtperiode, da die therapeutische Antikoagulation bei den betroffenen Patienten genau die (positiven und negativen) Effekte beeinflusst, die der medizinische Grund für die prophylaktische Behandlung mit Antikoagulanzen in niedrigerer Dosierung sind. Dem Sachverhalt der möglichen Ergebnisverzerrung wird Rechnung getragen, indem durch den G-BA die Behandlungs- und Gesamtperioden, insbesondere für die ADVANCE-2-Studie, hinsichtlich der Endpunkte differenziert betrachtet und bewertet wurden. Insbesondere in der ADVANCE-2-Studie war der Anteil der Patienten mit einer möglichen therapeutischen Antikoagulation nach phlebografischer Erkennung einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose hoch, und zwar bei 14,6 % im Verum-Arm und bei 24,4 % im Kontroll-Arm. Dagegen lagen diese Anteile in der ADVANCE-3-Studie nur bei rund 2 %. Der potentielle

Verzerrungseffekt war daher nach Einschätzung des G-BA in der ADVANCE-2-Studie deutlich höher. Die Wertung zum Zusatznutzen trägt dieser Einschätzung Rechnung.

Grundsätzlich wird vom G-BA allerdings eine Endpunkterhebung am Ende der Nachbeobachtungszeit als sinnvoll erachtet. Deshalb hat der G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban die Ergebnisse beider Perioden seiner Wertung zum Zusatznutzen zugrunde gelegt.

Bezüglich der Endpunkte werden asymptomatische tiefe Venenthrombosen und folglich alle Endpunkte, die asymptomatische tiefe Venenthrombosen enthalten, als nicht patientenrelevant angesehen. Eine standardmäßige Phlebographie spiegelt sich weder als Empfehlung in den aktuellen Leitlinien wider noch findet diese Diagnostik regulär in der Versorgungsrealität statt. Eine entsprechende Diagnostik wird nur bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose durchgeführt. Dementsprechend werden im Versorgungsalltag asymptomatische tiefe Venenthrombosen nicht therapiert. Asymptomatische tiefe Venenthrombosen stellen damit einen Surrogatparameter dar, dessen Validität hinsichtlich patientenrelevanter thromboembolischer Ereignisse im Dossier nicht hinreichend dargelegt wurde. Insbesondere konnte eine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten asymptomatischer tiefer Venenthrombosen und dem Eintreten patientenrelevanter thromboembolischer Ereignisse, wie zum Beispiel Lungenembolien, anhand der Datenlage nicht demonstriert werden. Daher werden von den tiefen Venenthrombosen nur symptomatische tiefe Venenthrombosen als patientenrelevant angesehen.

Da im Dossier keine auswertbaren Daten zur Vermeidung heparininduzierter Thrombozytopenien sowie zu vermiedenen Nadelstichverletzungen zur Verfügung gestellt wurden, sind diese Aspekte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apixaban wie folgt bewertet:

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

In der ADVANCE-2 Studie konnte für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin gezeigt werden. Sowohl für die Behandlungsperiode als auch für die Gesamtperiode zeigten die Ergebnisse bei der Mortalität und den symptomatischen tiefen Venenthrombosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den die Nebenwirkungen betreffenden Endpunkte lagen, außer für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen“, nur auswertbare Daten für die Behandlungsperiode vor, da eine Aufsummierung der erfassten Nebenwirkungen für die Gesamtperiode, zu möglichen Ereignis-Doppelzählungen führen könnte. Alle Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen waren jedoch nicht signifikant und führten demnach nicht zu einem Nachweis eines Zusatznutzens oder eines größeren Schadens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Lungenembolie“ sind die Ergebnisse der ADVANCE -2 Studie für die Behandlungsphase und die Gesamtperiode hinsichtlich der abschließenden Bewertung differenziert zu betrachten. In der für die Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wurden während der Behandlungsperiode unter Apixaban vier Lungenembolien (0,26 %) und unter Enoxaparin keine Lungenembolie (0%) diagnostiziert. Für diesen Zeitrahmen waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,062$ ). Bei Betrachtung der Gesamtperiode zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban ( $p=0,039$ ), so traten unter Apixaban sieben Lungenembolien (0,46 %) versus einer Lungenembolie (0,07 %) unter Enoxaparin auf. Bei der klinischen Bewertung dieses statistischen Ergebnisses ist vom G-BA insbesondere das potentielle Verzerrungspotential für die Gesamtperiode in dieser Studie

berücksichtigt worden. So wurden in der ADVANCE-2 Studie nicht patientenrelevante asymptomatische tiefe Venenthrombosen bei 24,4 % der Patienten im Enoxaparin-Arm und bei 14,6 % der Patienten im Apixaban-Arm diagnostiziert. Aufgrund dieser Diagnosen wurde gegebenenfalls eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation initiiert, die das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sowie von Blutungen beeinflussen könnte. Eine Bewertung dieses Ergebnisses ist daher mit den vorhandenen Studiendaten nicht abschließend möglich. Aufgrund der in der ADVANCE-2 Studie hohen Anzahl der Patienten, die aufgrund einer phlebografisch diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombose eine Antikoagulation erhalten haben könnten, als auch unter Berücksichtigung der in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlichen Häufigkeit sind die Ergebnisse der Gesamtbeobachtungszeit und damit auch der Endpunkt „Lungenembolien“ nur eingeschränkt bewertbar.

Aus diesen Erwägungen heraus wirkt sich die Studien-Datenlage für die Gesamtbeobachtungsperiode auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Patienten mit elektiver Kniegelenksoperation nur beschränkt aus und führt nicht zu einer Bewertung eines geringeren Nutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es ergeben sich für den G-BA in der Gesamtbetrachtung der Datenlage keine Belege für einen größeren bzw. geringeren Nutzen als auch größeren Schaden von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie ADVANCE-3 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban für die Patientenpopulation „Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen (Endpunkt "symptomatische tiefe Venenthrombose") für die Gesamtperiode erreicht wird.

Da in der ADVANCE-3-Studie nur bei ca. 2 % der Patienten eine asymptomatische Venenthrombose (im Vergleich zu etwa 20 % der Patienten in der ADVANCE-2 Studie) entdeckt wurden und entsprechend mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt werden konnten, wird bei dieser Studie die mögliche Verzerrung aufgrund der Effekte der therapeutischen Antikoagulation in der Nachbeobachtungsperiode als deutlich geringer für die Ergebnisse der Gesamtperiode eingeschätzt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" ist der Zusatznutzen von Apixaban nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen wurden in der ADVANCE-3-Studie (als auch in der ADVANCE-2 Studie) ebenfalls Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen tiefen Venenthrombosen erfasst. Durch diese Miterfassung wurden die Ergebnisse zu den

unerwünschten Ereignissen maßgeblich beeinflusst. Die Studienberichte enthielten jedoch Angaben dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein als tiefe Venenthrombose klassifiziertes Ereignis auftrat. Daraus ließ sich ableiten, bei wie vielen Patienten nur die tiefe Venenthrombose als einziges unerwünschtes Ereignis auftrat. Im Enoxaparin-Arm waren 22 und im Apixaban – Arm waren 10 Patienten betroffen. Allein durch die Herausrechnung dieser Patienten aus der Gesamtereignisanzahl bei den „Unerwünschten Ereignissen – Gesamtrate“, war die Signifikanz des Ergebnisses zugunsten von Apixaban in diesem Endpunkt nicht mehr gegeben. Insgesamt ergibt sich daher kein Hinweis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen“ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. Da die Ergebnisse zu anderen Blutungsendpunkten nicht in die gleiche Effektrichtung wiesen, wurde dieses Resultat nicht durch weitere Ergebnisse gestützt. Für die Subgruppe von Patienten  $\geq 75$  Jahren zeigte sich demgegenüber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban für klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Apixaban. Auch dieses Resultat wurde nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Insgesamt waren die Ergebnisse für den Komplex Blutungsereignisse demnach widersprüchlich und nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban für die Patientengruppe der „Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation“ abzuleiten.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die entsprechend der DRG-Abrechnung 2010 ermittelten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

### 2.4 Therapiekosten

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Vergleichstherapie der Festbetrag des Wirkstoffs Enoxaparin herangezogen. Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte wurden bei der Darstellung der Kosten nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Durchschnittsverbrauch pro Operation unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Fertigspritzen ermittelt und eine entsprechend optimale Packungsgrößenkombination gewählt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Hinsichtlich der Behandlungsdauer wird sowohl auf die in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlene Behandlungsdauer abgestellt als auch die Empfehlung der nationalen S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ vom 18. März 2009 berücksichtigt. So wird in den Leitlinien für die Hüftgelenksersatzoperationen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe von bis zu 35 Tagen empfohlen. Laut Fachinformation von Enoxaparin wird solange eine Behandlung empfohlen, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation). Folglich ist die Therapiedauer entsprechend dem Thromboembolierisiko patientenindividuell unterschiedlich und es wurden Spannen für die Behandlungsdauer gebildet, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer im Versorgungsalltag patientenindividuell verschieden und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

### **3.      Verfahrensablauf**

Vor Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Apixaban hat der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb mit Schreiben vom 23. März 2011, eingegangen am 28. März 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Mai 2011 statt.

Der Wirkstoff Apixaban wurde am 15. Juni 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Mai 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Schreiben vom 15. Juni 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit fand am 2. September 2011 statt. Das abschließende Dossier wurde am 14. Dezember 2011 vom pharmazeutischen Unternehmer fristgerecht eingereicht. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Apixaban beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2012 übermittelt, am 15. März 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Mai 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.



**Zeitlicher Beratungsverlauf:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	4. April 2011 20. April 2011 4. Mai 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Mai 2012 15. Mai 2012 22. Mai 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess