

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS[®] Filmtabletten)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.12.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Verzeichnis eigener Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
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.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
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).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Wirkstoffe zur Schlaganfallsprophylaxe	9
Tabelle 1-B: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte (Anwendungsgebiet B)	18
Tabelle 1-C: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte (Anwendungsgebiet C)	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
P-gp	P-Glykoprotein
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
UE	Unerwünschte Ereignisse
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	venöse Thromboembolien
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.

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.

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 ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten
ATC-Code:	B01AF02 (Alt: B01AX08)

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 oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa. Die Hemmung von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei die Bildung von Thrombin und auch von Blutgerinnseln inhibiert wird. Über die Inhibition der Bildung von Thrombin wird indirekt auch die Thrombozytenaggregation gehemmt.

Apixaban zeichnet sich im Vergleich zu VKA durch einen raschen Wirkungseintritt und kurze Halbwertszeit aus. Ein Therapiemonitoring ist unter Apixaban nicht notwendig.

In der nachfolgenden Tabelle 1-A sind die Eigenschaften weiterer Wirkstoffe zur Prophylaxe von Schlaganfällen vergleichend dargestellt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Wirkstoffe zur Schlaganfallsprophylaxe

	Apixaban	ASS	Clopidogrel	Dabigatran etexilat	VKA am Beispiel Phenprocoumon	Rivaroxaban
Wirkmechanismus	direkter reversibler Inhibitor des Faktor Xa	TAH	TAH	direkter reversibler Thrombinhemmer	VKA, Inhibierung der Gerinnungsfaktorbildung (II, VII, IX, X)	direkter reversibler Inhibitor des Faktor Xa
Applikationshäufigkeit	2-mal täglich	1-mal täglich	1-mal täglich	2-mal täglich	1-mal täglich	1-mal täglich
Tagesdosis	10 mg (bzw. 5 mg)	50 bis 250 mg	75 mg	300 mg (bzw. 220 mg)	INR-adjustiert, meist 1,5-4,5 mg	20 mg
Monitoring	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	notwendig	nicht notwendig
Wirkungseintritt	ca. 3-4 Stunden	ca. 10-20 min	ca. 2-4 Stunden	ca. 2 Stunden	2-3 Tage	2-4 Stunden
Elimination	1/4 renal 3/4 Fäzes	überwiegend renal	1/2 renal 1/2 Fäzes	überwiegend renal (85%)	überwiegend renal	2/3 renal 1/3 Fäzes
Halbwertszeit	12 Stunden	2-30 Stunden	6 Stunden	12-14 Stunden	6,5 Tage	5-13 Stunden

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
„Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).“ <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i>	19.11.2012	B
„Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).“ <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i>	19.11.2012	C
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-6: 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

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	
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind</i>	Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Arzneimittel mit dem Wirkstoff ASS sind lt. G-BA für die oben genannte Indikation in Deutschland in den Dosierungen von 50 mg bis 250 mg zugelassen.

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

Am 28. März 2012 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-005) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bestimmung der zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie (ZVT) stattgefunden. Der G-BA sah die Notwendigkeit, die Patientengruppe, für die eine Behandlung mit VKA infrage kommt, zu unterscheiden von der Patientengruppe, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA ist.

Für die Patientengruppe, für die eine Behandlung mit VKA infrage kommt, teilten die Vertreter des G-BA mit, dass die VKA Phenprocoumon oder Warfarin als gleichwertige Alternativen die ZVT sind.

Für die Patientengruppe, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA ist, teilten die Vertreter des G-BA mit, dass Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung die ZVT ist. Arzneimittel mit dem Wirkstoff ASS seien für die oben genannte Indikation in Deutschland in den Dosierungen von 50 mg bis 250 mg zugelassen.

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

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)

Anwendungsgebiet B: Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind

Der patientenrelevante Zusatznutzen wurde für Patienten mit Eignung für eine VKA-Therapie in der randomisierten, kontrollierten doppelverblindeten ARISTOTLE-Studie an insgesamt 18 201 Patienten schlüssig gegenüber der ZVT nachgewiesen.

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ konnte unter Apixaban eine signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,8% (HR 0,792; 95%-KI: 0,661-0,949) nachgewiesen werden. Dieser Effekt beruht vor allem auf der Senkung des Schlaganfallrisikos gegenüber VKA um 21,2% (HR 0,788; 95%-KI: 0,654-0,949), während eine Reduktion im Risiko für systemische Embolien gegenüber VKA um 12,7% (HR 0,873; 95% KI: 0,436-1,749) statistisch nicht signifikant war.

Parallel zur Risikoreduktion dieser schwerwiegenden krankheitsbezogenen Ereignisse konnte auch das Mortalitätsrisiko gegenüber VKA signifikant um 10,6% (HR 0,894; 95%-KI: 0,801-0,998) gesenkt werden.

Neben diesen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte konnte durch Apixaban auch das Risiko von Blutungskomplikationen gegenüber VKA deutlich gesenkt werden.

Für den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“ wurde gegenüber der ZVT eine signifikante Risikoreduktion um 30,6% (HR 0,694; 95%-KI: 0,602-0,799) nachgewiesen.

Auch für weitere Sicherheitsendpunkte konnte die Überlegenheit von Apixaban aufgezeigt werden: Die Risikoreduktion für die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größeren Blutungen betrug unter Apixaban 58,0% (HR 0,420; 95%-KI: 0,303-0,581) im Vergleich zu VKA. Das Risiko für klinisch relevante nicht größere Blutungen wurde unter Apixaban ebenfalls signifikant um 30,3% reduziert (HR 0,697; 95%-KI: 0,603-0,804), und in der Gesamtbetrachtung aller Blutungen zeigte Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 28,6% (HR 0,714; 95%-KI: 0,677-0,754) gegenüber VKA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (UE) konnte unter Apixaban signifikant um 6,9% (HR 0,931; 95%-KI: 0,902-0,962) gesenkt werden; Das Risiko für schwerwiegende UE wurde im Vergleich zur ZVT – ebenfalls signifikant – um 6,2% reduziert (HR 0,938; 95%-KI: 0,893-0,985).

Auch gemessen an Therapieabbrüchen aufgrund UE konnte Apixaban mit einer Senkung im Risiko um 10,7% (HR 0,893; 95%-KI: 0,805-0,990) seine Überlegenheit gegenüber VKA demonstrieren.

Die integrative Betrachtung der wesentlichen patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte durch einen Kombinationsendpunkt, der die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst. In dieser Gesamtbetrachtung der für den medizinischen Nutzen relevanten Endpunkte zeigt Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 15,0% (HR 0,850; 95%-KI: 0,781-0,925) gegenüber VKA.

Anwendungsgebiet C: Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind

Der patientenrelevante Zusatznutzen bei Patienten ohne Eignung für eine VKA-Therapie wurde in der randomisierten, kontrollierten AVERROES-Studie an insgesamt 5598 Patienten gegenüber der ZVT nachgewiesen. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da eine Interimsanalyse die im Studienprotokoll prädefinierten Abbruchkriterien durch eine überlegene Wirksamkeit von Apixaban erfüllte.

Der Vorgabe des G-BA, Patienten mit Dosierungen von ASS außerhalb der Zulassung nicht in die Auswertungen einzubeziehen, wurde gefolgt, indem eine Re-Analyse der AVERROES-Studie durchgeführt und nur Patienten in den Studienarmen mit einer ASS-Dosierung ≤ 250 mg ausgewertet wurden. Diese AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population umfasst 92,94% der AVERROES-Gesamtpopulation.

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ konnte Apixaban gegenüber ASS signifikant eine Senkung im Risiko der Ereignisse um 52,8% (HR 0,472; 95%-KI: 0,338-0,659) nachweisen. Dies bedeutet eine Halbierung des Risikos.

Dieser Effekt von Apixaban beruht zum einen auf der Senkung des Schlaganfallrisikos um 50,9% (HR 0,491; 95%-KI: 0,349-0,692), zum anderen auf der Senkung des Risikos systemischer Embolien gegenüber ASS um 84,6% (HR 0,154; 95%-KI: 0,035-0,684). Das Risiko von zur Behinderung führenden Schlaganfällen konnte signifikant um 66,1% (HR 0,339; 95%-KI: 0,199-0,578) gesenkt werden.

Trotz deutlicher Senkung des Mortalitätsrisikos um 16,6% (HR 0,834; 95%-KI: 0,647-1,075) konnte die Signifikanz vermutlich hierzu in Folge der vorzeitigen Beendigung der Studie und der damit verbundenen geringeren Anzahl von Ereignissen als ursprünglich erwartet – nicht erreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“ unterscheidet sich Apixaban nicht signifikant gegenüber ASS (HR 1,541; 95%-KI: 0,950-2,499). Insbesondere das Risiko für die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größeren Blutungen (HR 0,989; 95%-KI: 0,429-2,281) wie auch das Risiko für tödliche Blutungen (HR 0,988; 95%-KI: 0,286-3,414) unter Apixaban unterscheiden sich nicht von dem unter ASS.

Die Risikoerhöhung für den Endpunkt „Alle Blutungen“ um 36,6% (HR 1,366; 95%-KI: 1,148-1,625) unter Apixaban ist insbesondere auf ein erhöhtes Risiko für Ereignisse in den Endpunkten „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ um 92,0% (HR 1,920; 95%-KI: 1,050-3,510) sowie „ISTH kleinere Blutung“ um 42,2% (HR 1,422; 95%-KI: 1,137-1,778) zurückzuführen.

Die signifikante Risikoreduktion für UE betrug unter Apixaban 9,7% (HR 0,903; 95% KI: 0,845-0,966). Das Risiko für SUE wurde im Vergleich zur ZVT- ebenfalls signifikant sogar um 20,3% reduziert (HR 0,797; 95%-KI: 0,716-0,886).

Auch das Risiko für Therapieabbrüche aufgrund UE konnte Apixaban signifikant um 29,2% reduzieren (HR 0,708; 95%-KI: 0,601-0,834) und seine Überlegenheit gegenüber ASS nachweisen.

Die integrative Betrachtung der wesentlichen patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte durch einen Kombinationsendpunkt, der die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst. In dieser Gesamtbetrachtung der für den medizinischen Nutzen relevanten Endpunkte zeigt Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 27,0% (HR 0,730; 95%-KI: 0,598-0,892) gegenüber ASS.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	Ja
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind</i>	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)

Anwendungsgebiet B: Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, dass mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungsereignissen so gering wie möglich zu halten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Bezug auf diese Ziele konnte für Apixaban mit der ARISTOTLE-Studie bei Patienten mit Eignung für eine Therapie mit VKA eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Zusatznutzens gegenüber der ZVT nachgewiesen werden.

Bemerkenswert ist, dass sich die große therapeutische Verbesserung sowohl auf die Wirksamkeits- als auch auf die Sicherheitsendpunkte erstreckt.

Der nachgewiesene Zusatznutzen umfasst eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte und betrifft die deutliche Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos wie auch der Risikoreduktion von Schlaganfällen. Gleichzeitig konnte das Risiko von Blutungsereignissen gegenüber VKA deutlich gesenkt werden. Die patientenrelevanten Endpunkte, für die mit Apixaban eine große Verbesserung des Nutzens erzielt werden kann, lassen sich in die Kategorien Mortalität, Morbidität sowie Häufigkeit und Schwere von UE einordnen.

Die Bewertungen der einzelnen Endpunkte sind in Tabelle 1-B aufgeführt.

Die Gesamtschau der Vielzahl und der Ausmaße der patientenrelevanten Verbesserungen verdeutlicht, dass das Ausmaß des Zusatznutzens als **erheblich** anzusehen ist.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie, die nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt wurde, ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Tabelle 1-B: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte (Anwendungsgebiet B)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Gesamtmortalität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Mortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	entfällt	kein Zusatznutzen
Ischämischer Schlaganfall	entfällt	kein Zusatznutzen
Schlaganfall unbekannter Ursache	entfällt	kein Zusatznutzen
Hämorrhagischer Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Zur Behinderung führender Schlaganfall	entfällt	kein Zusatznutzen
Tödlicher Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Systemische Embolie	entfällt	kein Zusatznutzen
Myokardinfarkt	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere Blutung	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH intrakranielle größere Blutung	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
ISTH größere gastrointestinale Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen
Tödliche Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH kleinere Blutung	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Alle Blutungen	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Beleg	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Beleg	geringer Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis.		

Anwendungsgebiet C: Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungsereignissen so gering wie möglich zu halten.

Auch für Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind, konnte in Bezug auf diese Ziele für Apixaban mit der AVERROES-Studie (AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population) eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der ZVT nachgewiesen werden.

Für die Wirksamkeitsendpunkte konnte Apixaban im direkten Vergleich gegenüber ASS besonders ausgeprägte signifikante und klinisch relevante Effekte nachweisen, sodass die AVERROES-Studie aufgrund prädefinierter Abbruchkriterien vorzeitig beendet werden musste.

Der nachgewiesene Zusatznutzen umfasst eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte und betrifft insbesondere die Risikoreduktion für schwerwiegende Symptome Schlaganfall und systemische Embolie (Morbidität) sowie die Risikoreduktion für Häufigkeit und Schwere von UE.

Zugleich kam es unter Apixaban zu einer Zunahme im Risiko für klinisch gut kontrollierbare Blutungsereignisse, das in einer Abwägungsentscheidung der Halbierung des Schlaganfallrisikos (Senkung um 50,9%) und der Senkung des Risikos von systemischen Embolien (um 84,6%) gegenüber zu stellen sind.

Die Bewertungen der einzelnen Endpunkte sind in Tabelle 1-C aufgeführt.

Die Gesamtschau der Vielzahl und der Ausmaße der patientenrelevanten Verbesserungen verdeutlicht, dass das Ausmaß des Zusatznutzens als **erheblich** anzusehen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Tatsache, dass AVERROES wegen der überragenden Wirksamkeit von Apixaban vorzeitig beendet werden musste, unterstützt die Einstufung des Zusatznutzens als erheblich.

Aufgrund der – trotz des Abbruches – ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie, die nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt wurde, ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Tabelle 1-C: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte (Anwendungsgebiet C)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Gesamtmortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Mortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Ischämischer Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall unbekannter Ursache	entfällt	kein Zusatznutzen
Hämorrhagischer Schlaganfall	entfällt	kein Zusatznutzen
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Zur Behinderung führender Schlaganfall	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Tödlicher Schlaganfall	entfällt	kein Zusatznutzen
Systemische Embolie	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Myokardinfarkt	entfällt	kein Zusatznutzen
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
ISTH größere Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnissicherheit	Ausmaß
ISTH intrakranielle größere Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	Beleg	geringer Schaden
ISTH größere gastrointestinale Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen
Tödliche Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	Beleg	geringer Schaden
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH kleinere Blutung	Beleg	geringer Schaden
Alle Blutungen	Beleg	geringer Schaden
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Beleg	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis.		

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)

Die Zielpopulation umfasst der Zulassung entsprechend Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf), für die aufgrund der Abschätzung des Thromboembolierisikos die Indikation für eine Antikoagulation besteht. Diese Risikoeinschätzung erfolgt entsprechend der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) mittels CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score.

Für das Jahr 2011 ist von 1 441 940 GKV-Patienten mit NVAf auszugehen. Werden die obigen Kriterien berücksichtigt, verbleiben davon 1 031 641 Patienten mit Indikation für eine Antikoagulation in Folge der Abschätzung des Thromboembolierisikos.

Eine Therapie mit dem bisherigen Therapiestandard VKA ist jedoch nicht für alle Patienten mit NVAf geeignet. Jegliche Antikoagulation ist mit dem Risiko von Blutungen behaftet. VKA zeigen zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, aber auch mit sämtlichen Lebensmitteln, die einen hohen Vitamin-K-Anteil haben, und weisen zugleich ein enges therapeutisches Fenster auf.

Die Patienten sind daher zwei Anwendungsgebieten zuzuordnen.

Anwendungsgebiet B: Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind

Patienten sind für eine Therapie mit VKA geeignet, wenn keine Ausschlusskriterien vorliegen und auch die ärztliche Einschätzung nicht gegen eine Eignung spricht. Es ist von 791 269-933 635 Patienten mit NVAf und Prophylaxebedarf in der GKV auszugehen, die für eine VKA-Therapie geeignet sind. Dies entspricht einem Anteil von 76,7-90,5% der Patienten mit Indikation für eine Antikoagulation.

Anwendungsgebiet C: Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind

Patienten, die eine Kontraindikation gegen VKA aufweisen oder die bereits unter VKA schwere Blutungsereignisse erlitten haben und bei denen daher ein Abbruch der Therapie notwendig wurde, sind als ungeeignet für die Therapie mit VKA anzusehen („demonstrated unsuitable“).

Aufgrund ärztlicher Einschätzung ist darüber hinaus ein weiterer Teil von Patienten mit NVAf und Indikation zur Schlaganfallprophylaxe ungeeignet für eine Therapie mit VKA, weil die Therapie mit zu hohen Risiken verbunden ist. Diese ärztliche Einschätzung kann unabhängig von einer vorangehenden Behandlung mit VKA erfolgen.

Sie beruht zum einen auf objektivierbaren Kriterien, die gegen eine Behandlung mit VKA im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung sprechen, andererseits auf Erfahrungswerten des Arztes im Umgang mit dem Patienten. Ein schlecht eingestellter arterieller Hypertonus, eine alkoholische Leberschädigung mit Erhöhung des spontanen INR-Wertes, unklare rezidivierende Synkopen, eine demenzielle Erkrankung, ein unzureichendes Antikoagulationsmanagement und rezidivierende überschießende Antikoagulation mit erhöhten INR-Werten gelten hierbei als bedeutende Risikofaktoren, die die Entscheidung gegen eine Therapie mit VKA beeinflussen. Zusätzlich geht ein Mangel an Fähigkeit und Bereitschaft zu Compliance mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Blutungen einher („expected unsuitable“).

Es ist von 98 006-240 372 Patienten mit NVAf und Prophylaxebedarf in der GKV auszugehen, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind. Dies entspricht einem Anteil von 9,5-23,3% der Patienten mit Indikation für eine Antikoagulation.

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)

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung und stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für Schlaganfälle und andere thromboembolische Ereignisse dar. Durch eine adäquate antithrombotische Prophylaxe lässt sich bei Patienten mit Vorhofflimmern die Rate an Schlaganfällen und die damit verbundene Morbidität und Mortalität deutlich reduzieren.

Anwendungsgebiet B: Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind

Mit dem bisherigen Therapiestandard VKA konnte das Auftreten von Schlaganfällen bei bestehendem Vorhofflimmern bereits deutlich verringert werden. Dennoch erlitten in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutschland im Jahr 2008 immer noch 39 300 Patienten einen Schlaganfall in Folge eines Vorhofflimmerns.

Es besteht daher der Bedarf, mit einer wirksameren Therapie das Thromboserisiko und damit das Auftreten von Schlaganfällen weiter zu verringern.

Eine Antikoagulation geht mit einem erhöhten Risiko für Blutungsereignisse einher. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die klinisch nur schwer kontrollierbaren intrakraniellen Blutungen („Hirnblutungen“) zu richten.

Es besteht daher Bedarf, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko insbesondere von schwerwiegenden Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten.

Apixaban hat in Form einer direkt vergleichenden RCT den Nachweis erbracht, den therapeutischen Bedarf für diese Patienten decken zu können, indem es die Mortalität in dieser Patientengruppe senkte. Dieser Nachweis erstreckt sich darüber hinaus auf die Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien als auch auf die Reduktion schwerwiegender Blutungsereignisse im Vergleich zu VKA.

Zugleich ist Apixaban nicht mit den Limitationen einer Therapie mit VKA in Bezug auf die Steuerung der Therapie durch INR-Kontrolle und Ernährungsregeln behaftet.

Anwendungsgebiet C: Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind

Für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind, kommt ersatzweise das nachrangig empfohlene ASS zum Einsatz. Eine etwaige Kombination mit Clopidogrel stellt zumeist keine Therapieoption dar, da hierdurch das Risiko schwerwiegender Blutungen deutlich erhöht würde.

Demnach besteht für diese Patienten ein besonders hoher therapeutischer Bedarf für eine Therapieoption, die gegenüber ASS eine erhöhte Wirksamkeit aufweist, ohne dass das Risiko für klinisch schwer kontrollierbare Blutungen erhöht wird, und die zugleich nicht mit den beschriebenen Limitationen der Therapie mit VKA behaftet ist.

Apixaban hat bislang als einziges neues orales Antikoagulans einen Nachweis in Form einer direkt vergleichenden RCT erbracht, den therapeutischen Bedarf für diese Patienten decken zu können. Es war einer Therapie mit ASS in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien deutlich überlegen, sodass die Studie vorzeitig beendet werden musste.

Dabei kam es unter Therapie mit Apixaban zwar zu einer Zunahme von Blutungen insgesamt, die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größere Blutungen wie auch tödliche Blutungen kamen unter Apixaban jedoch nicht häufiger vor als unter ASS. UE und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE insgesamt, sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE kamen unter Apixaban seltener vor als unter ASS.

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 3.2.3)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	791 269 – 933 635 Patienten
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind</i>	98 006 – 240 372 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 3.2.4 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])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind	erheblich	791 269 – 933 635
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind	erheblich	98 006 – 240 372

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 1-11 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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		
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	1279,51	1 012 435 716,61– 1 194 594 278,66
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind</i>	1280,23	125 470 451,37 – 307 732 009,63
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1 320 064 730,03 –
1 320 167 726,25

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			
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind	1279,51	1 012 435 716,61 - 1 194 594 278,66
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind	1280,23	125 470 451,37 - 307 732 009,63

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1 320 064 730,03 –
1 320 167 726,25

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				
B	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	VKA	Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind	35,07 - 92,22	27 752 019,3832 - 86 098 325,88
C	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	ASS	Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind	11,22	1 099 279,40 - 2 696 120,52

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Apixaban wird in einer empfohlenen Dosis von 5 mg, 2-mal täglich in dauerhafter Behandlung eingenommen. Eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 2,5 mg ist vorzunehmen bei Patienten mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl oder Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min).

Apixaban ist unter Vorsicht anzuwenden bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung, erhöhten Leberenzymen, erhöhten Gesamt-Bilirubinwerten sowie erhöhtem Blutungsrisiko. Die Kombination von Apixaban mit ASS sollte bei älteren Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Apixaban ist nicht empfohlen bei einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min, für Patienten unter Dialyse oder mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Apixaban ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, klinisch relevanter akuter Blutung, Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, Läsionen oder klinischen Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung oder bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Antikoagulanzen.

Als Vorsichtsmaßnahme müssen Patienten unter Behandlung mit Apixaban auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden, bei Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden, bei begründeter Unterbrechung soll die Therapie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

Apixaban soll 48 bzw. 24 Stunden vor Operationen mit mittlerem bis hohem bzw. mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt und anschließend so bald wie möglich wieder aufgenommen werden.

Gerinnungstests (z. B. PT, INR und aPTT) werden durch den Wirkmechanismus von Apixaban gering und variabel beeinflusst.

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp wird nicht empfohlen. Weitere Wechselwirkungen mit mäßigen Inhibitoren wie auch mit Induktoren von CYP3A4 und P-gp sowie Thrombozytenaggregationshemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind zu beachten. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen ist kontraindiziert.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren oder Stillenden vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Apixaban ist kein Antidot verfügbar, die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Überdosierung kann sinnvoll sein, bei nicht kontrollierbaren lebensbedrohlichen Blutungen kann die Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

Folgende Informationsmaterialien werden zur Verfügung gestellt:

- Fachinformation
- Gebrauchsinformation
- Fortbildungsmaterialien für Ärzte

Im Risikomanagementplan wurden neben den Hinweisen in der Produktinformation folgende Maßnahmen zur Risiko-Minimierung vorgesehen: Maßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive verblindeter Adjudizierung der Blutungskomplikationen in pivotalen klinischen Prüfungen, Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte, Patientenausweis, Entwicklungsplan für ein Antidot, Entwicklungsplan für einen Apixaban-Assay.