



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 7. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 [BAnz-Nr. 49a] vom 31. März 2009, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ [BAnz-Nr. XX (S. XX XXX)] vom T. Monat JJJJ, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Apixaban wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.*

Apixaban

Beschluss vom: 7. Juni 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Mortalität			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 7,4 [0,46; 118,3]	0,13% vs. 0,00 %	0,250
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 2,72 [0,38; 19,35]	0,2 % vs. 0,07 %	0,375
Morbidität			
Lungenembolie			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 7,41 [1,04; 52,64]	0,26 % vs. 0,00 %	0,062
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 4,5 [1,12; 18,02]	0,46 % vs. 0,07 % (ARR = - 0,39 %)	0,039
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 0,63 [0,21; 1,87]	0,33 % vs. 0,52 %	0,580
<ul style="list-style-type: none"> Davon symptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose 			

¹ Angabe des Peto-OR statt RR bei Ereigniszahlen von weniger als 1% in mindestens einer Zelle

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Enoxaparin

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-30 zu Apixaban (S.19ff, Ergebnisse der ADVANCE-2 Studie))

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 16,01]	0,07 % vs. 0,07 %	1,000
<i>Gesamtperiode</i> ³	Peto-OR 1,49 [0,26; 8,63]	0,20 % vs. 0,13 %	0,687
• Davon symptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
<i>Gesamtperiode</i> ³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,74 [0,52; 1,05]	3,53 % vs. 4,77 %	0,100
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	Peto-OR 0,65 [0,29; 1,47]	0,60 % vs. 0,93 %	0,403
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,76 [0,52; 1,12]	2,93 % vs. 3,85 %	0,190
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,81 [0,62; 1,06]	6,0 % vs. 7,43 %	0,126
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Schwere unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i>	Keine Daten		
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 0,58 [0,25; 1,34]	0,53 % vs. 0,93 %	0,285
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,94 [0,88; 1,01]	52,37 % vs. 55,44 %	0,093
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴		6,6 % vs. 9,81 %	
Schwere unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,82 [0,61; 1,11]	4,79 % vs. 5,84 %	0,223
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴		0,73 % vs. 1,46 %	
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,91 [0,60; 1,39]	2,66 % vs. 2,92 %	0,740

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴		0,67 % vs 0,73 %	

Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR= Absolute Risikoreduktion (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, vs. = versus

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüftgelenksersatzoperationen, 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Mortalität			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 2,71 [0,38; 19,25]	0,11% vs. 0,04 %	0,625
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 2,35 [0,53; 10,35]	0,18 % vs. 0,07 %	0,453
Morbidität			
Lungenembolie			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,6 [0,15; 2,42]	0,11 % vs. 0,19 %	0,507
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 0,37 [0,12; 1,14]	0,11 % vs. 0,33 %	0,091
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,26 [0,05; 1,3]	0,04% vs. 0,19%	0,124
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 0,21 [0,06; 0,78]	0,04% vs. 0,3% (ARR= 0,26%)	0,021
• Davon symptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,3 [0,05; 1,73]	0,04 % vs. 0,15 %	0,218
<i>Gesamtperiode</i> ³	Peto-OR 0,22 [0,06; 0,89]	0,04 % vs. 0,26 % (ARR= 0,22%)	0,039
• Davon symptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 15,94]	0,04 % vs. 0,04 %	1,0
<i>Gesamtperiode</i> ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 15,94]	0,04 % vs. 0,04 %	1,0
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		

¹ Angabe des Peto-OR statt RR bei Ereigniszahlen von weniger als 1% in mindestens einer Zelle

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Enoxaparin

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-30 zu Apixaban (S.19ff, Ergebnisse der ADVANCE-3 Studie))

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI]	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Nebenwirkungen			
Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,96 [0,76; 1,21]	4,83 % vs. 5,04 %	0,752
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	Peto-OR 1,22 [0,65; 2,27]	0,82 % vs. 0,68 %	0,635
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,9 [0,76; 1,16]	4,08 % vs. 4,51 %	0,458
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,99 [0,85; 1,17]	10,03 % vs. 10,08 %	0,964
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Schwere unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i>	Keine Daten		
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 2,56 [1,31; 5,03]	0,94 % vs. 0,34 % ARR= - 0,6 %	0,009
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,96 [0,93; 1,00]	65,54 % vs. 68,11 % ARR= 2,57 %	0,048
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i>		1,68 % vs. 2,59 %	
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate ohne TVT ^a			
<i>von Tag 1 bis Tag 35</i>	RR 0,97 [0,93; 1,01]	65,2% vs. 67,3%	0,105
<i>am Tag 35</i>	RR: 0,97 [0,93; 1,01];	65,3% vs. 67,4%	0,105
Schwere unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴		6,88 % vs. 6,47 %	0,547
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i>		0,3 % vs. 0,68%	
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,82 [0,62; 1,07]	3,4 % vs 4,17 %	0,151
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i>		0,22 % vs. 0,26 %	

a) aus den Patientendaten ermittelte Anzahl an Patienten, bei denen als einziges unerwünschtes Ereignis eine TVT registriert wurde:

<u>Apixaban:</u>	von Tag 1 bis Tag 35:	symptomatisch: 1	unklar:2	(N=3)	1742/ 2673
	am Tag 35:	asymptomatisch: 5	unklar:2	(N=7)	1745/ 2673
<u>Enoxaparin:</u>	von Tag 1 bis Tag 35:	symptomatisch: 1	unklar:2	(N=3)	1789/ 2659
	am Tag 35:	asymptomatisch: 15	unklar: 4	(N=19)	1792/ 2659

Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR= Absolute Risikoreduktion, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, vs. = versus

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

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

ca. 165 000¹

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

ca. 225 000¹

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Operation	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Operation
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban (ELIQUIS®)	2 x täglich 2,5 mg	1 Episode	10 – 14 ¹	10 - 14
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Enoxaparin	1 x täglich (4000 I.E. anti-Xa)	1 Episode	11 - 14 ²	11- 14

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

² Behandlungsdauer gemäß Fachinformation: „[...] solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, im Mittel 7-10 Tage [...]“, hier: Angaben analog den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (Dossier Apixaban Modul 3, Tab.3-11) bzw. IQWiG-Nutzenbewertung A11-30 S.64)

¹ DRG-Abrechnung 2010

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Durchschnittsverbrauch/ Operation
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban (ELIQUIS®)	2,5 mg	10, 20 Tabletten	20 - 28 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Enoxaparin	4000 I.E. anti-Xa	20 Fertigspritzen	11 – 14 Fertigspritzen

¹ für die Behandlung optimale Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten/ Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban (ELIQUIS®)	43,44 € - 76,36 €	37,22 € - 65,97 € (2,05 € ¹ ; 4,17 € ² , 8,34 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Enoxaparin	110,53 € ³	100,57 € (2,05 € ¹ ; 7,91 € ²)

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

³Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten^a:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient / Operation
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban (ELIQUIS®)	65,97 € - 103,19 € ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Enoxaparin	100,57 €

^a ohne Berücksichtigung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte

¹ optimale Packungsgrößenkombination

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Operation	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Operation
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban (ELIQUIS®)	2 x täglich 2,5 mg	1 Episode	32 – 38 ¹	32 - 38
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Enoxaparin	1 x täglich (4000 I.E. anti-Xa)	1 Episode	11 - 35 ²	11 - 35

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

² Behandlungsdauer gemäß Fachinformation: „[...] solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, im Mittel 7-10 Tage [...]“, hier: Angaben analog den Angaben IQWiG-Nutzenbewertung A11-30 S.64, Mindestbehandlungsdauer analog Kniegelenksersatzoperationen 11 Tage

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Durchschnittsverbrauch/ Operation
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban (ELIQUIS®)	2,5 mg	10, 20, 60 Tabletten	64 - 76 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Enoxaparin	4000 I.E. anti-Xa	20 Fertigspritzen	11 - 35 Fertigspritzen

¹ für die Behandlung optimale Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban (ELIQUIS®)	43,44 € - 206,11 €	37,22 € - 179,05 € (2,05 € ¹ ; 4,17 € ² , 8,34 € ² , 25,01 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Enoxaparin	110,53 € ³	100,57 € (2,05 € ¹ ; 7,91 € ²)

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

³Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten^a:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient /Operation
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban (ELIQUIS®)	216,27 € - 245,02 € ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Enoxaparin	100,57 € - 201,14 € ¹

^a ohne Berücksichtigung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte

¹ optimale Packungsgrößenkombination

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Juni 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess