

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

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

Modul 3 A *VTE-Prophylaxe*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	27
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	30
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	30
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	32
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	68
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	69
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit erstmaligen Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland im Jahre 2010.....	15
Tabelle 3-2: Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen in der operativen und konservativen Medizin ohne VTE-Prophylaxe	16
Tabelle 3-3: Häufigkeiten von Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet)	21
Tabelle 3-4: Häufigkeiten von Hüftgelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet) – Historische Entwicklung.....	22
Tabelle 3-5: Häufigkeiten von Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet) – Historische Entwicklung.....	23
Tabelle 3-6: Häufigkeiten von Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet) – zukünftige Entwicklung	24
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in der Population innerhalb der GKV zum Zeitpunkt der Markteinführung von Eliquis 2,5 mg Filmtabletten (geschätzt in Tausend Fällen).....	25
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie je Packung – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011	36
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie je Packung – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2012.....	37
Tabelle 3-16: Verteilung von stationärer Rehabilitation bzw. Anschlussheilbehandlung versus ambulante Rehabilitation bei Coxarthrose und Gonarthrose von Versicherten der Deutschen Rentenversicherung Bund im Jahre 2009.....	39
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Behandlungsepisode (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) bei elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz in der GKV.....	40

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) bei elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz.....	41
Tabelle 3-19: Tagestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (je Packung) – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011	41
Tabelle 3-20: Tagestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durchschnitt aller Verordnungen) – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011	42
Tabelle 3-21: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie je Behandlungsepisode – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011.....	43
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Apixaban vs. Enoxaparin pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	47
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)*	48
Tabelle 3-26: Unterschiedliche VTE-Prophylaxeregime und Outcomes unter ELIQUIS (Apixaban) und CLEXANE (Enoxaparin) auf Basis der Fachinformation	50
Tabelle 3-27: Verhinderung schwerer VTE als Wirksamkeitsendpunkt bei elektivem Hüft- und Knie (Apixaban vs. Enoxaparin).....	51
Tabelle 3-28: Behandlungskosten für aufgetretene VTE-Ereignisse unter Apixaban vs. Enoxaparin trotz VTE-Prophylaxe.....	52
Tabelle 3-29: Behandlungskosten für HIT Typ II unter Apixaban vs. Enoxaparin	53
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (inklusive Kosten für schwere VTE und HIT-Typ II) – Marktpotential	54
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (insgesamt) – Marktanteil von 20%	58
Tabelle 3-32: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für ELIQUIS.....	70

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Röntgenbild einer Lungenembolie	13
Abbildung 3-2: Manifestation eines PTS als Folge einer tiefen Beinvenenthrombose	14
Abbildung 3-3: Hautnekrose aufgrund einer heparininduzierten Thrombozytopenie	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPTT	Aktivierte Thromboplastinzeit
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BQS	Bundesstelle für Qualitätssicherung
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
DDD	Durchschnittliche Tagestherapiedosis (DDD =Defined Daily Dose)
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis related group – Diagnose-bezogene Gruppe
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBM-II	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EP	European Parliament – Europäisches Parlament
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HIT Typ II	Heparininduzierte Thrombozytopenie vom immunallergischen Typ (Typ II)
ICD-10	International Classification of Disease 10. Version
IMS DPM	IMS Institut - Der Pharmazeutische Markt in Deutschland
INEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Krankenhaus
LMWH	Low Molecular Weight Heparin – Niedermolekulares Heparin
n. a.	Nicht anwendbar
NNT	Number needed to treat
NSAR	nichtsteroidalen Antirheumatika
PTS	Postthrombotisches Syndrom
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan

SGB V	Sozialgesetzbuch V
TEP	Totalendoprothese
TVT	Tiefe Venenthrombose
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WidO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nach den Vorgaben von § 6 der VerFO des G-BA (1) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Enoxaparin 40mg (2) mit dem für das Indikationsgebiet in Deutschland zugelassenen Dosierungsregime.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer

an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2011-B-009) mit dem G-BA am 19.05.2011 hinsichtlich der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden. Die Vertreter des G-BA teilten mit, dass die Experten im Unterausschuss Arzneimittel dem Vorschlag folgen, dass Enoxaparin 40 mg¹ als ein für das zu bewertende Indikationsgebiet zugelassenes niedermolekulares Heparin die zweckmäßige Vergleichstherapie sei (3).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte „zweckmäßige Vergleichstherapie“.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

¹ Die Fachinformation von CLEXANE enthält folgende Angaben zur Peri- und Primärprophylaxe bei hohem Thromboserisiko: Bei Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko (z. B. im Zusammenhang mit einer orthopädisch-chirurgischen Behandlung) sollten einmal täglich 40 mg Enoxaparin-Natrium (entsprechend 0,4 ml CLEXANE multidose 100 mg/ml) injiziert werden (2).

Grundlage für das Festlegen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA (1). Da ein Beratungsgespräch stattgefunden hat und im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der im Beratungsgespräch dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, war – neben der Niederschrift des Beratungsgesprächs und der relevanten Fachinformation – keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste:

- (1) G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2011.
- (2) Sanofi-Aventis. Fachinformation Clexane 20/40mg. www.roteliste.de .2010.
- (3) G-BA. Beratungsprotokoll vom 21.06.2011. 2011.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Erkrankung einer venösen Thromboembolie und das Patientenkollektiv mit der Indikationsstellung für eine elektive Hüft- bzw. Knieersatzoperation beschrieben.

Beschreibung der Erkrankung: Venöse Thromboembolien

Die Entstehung venöser Thromboembolien wurde bereits vor über 150 Jahre von Rudolf Virchow beschrieben. Im Vordergrund stehen bei operativen Eingriffen dabei (1):

- Die Gefäßverletzung (durch den operativen Eingriff)
- Die Veränderung der Blutzusammensetzung (z.B. durch Aktivierung der Gerinnungskaskade)
- Die Verlangsamung des Blutstroms (z.B. operationsbedingtes Abklemmen von Gefäßen)

Eine venöse Thrombose ist eine ernsthafte Gefäßerkrankung, bei der sich ein Blutgerinnsel (=Thrombus) im tiefen Venensystem bildet. Die Thrombusbildung ist ein Schutzmechanismus, der durch die Blutgerinnung ausgelöst wird und den Körper vor dem Verbluten schützen soll. Bei überschießender Gerinnungsaktivierung bilden sich Blutgerinnsel, die sich im tiefen Venensystem der Beine oder des Beckens festsetzen. Diese Blutgerinnsel neigen zum appositionellen Wachstum und können nach Ablösung von der Gefäßwand in der Lunge embolisieren. In [Abbildung 3-1](#) ist ein Röntgenbild einer Lungenembolie dargestellt. Mit Hilfe des körpereigenen Fibrinolysesystems kann es spontan zu einer frühen und schnellen Auflösung der Blutgerinnsel kommen. Typischerweise aber resultiert eine zunächst entzündliche, anschließend bindegewebige Organisation der Thromben mit unvollständiger Rekanalisation, sodass eine Abflussbehinderung zurückbleibt. Dies bedingt eine Zerstörung der Klappen und führt zu Reflux. Die Drainagestörung führt zu einem Ausfall der Volumen- und Druckreduktion beim Gehen. Es entwickelt sich eine chronisch venöse Insuffizienz, die auch als postthrombotisches Syndrom (PTS) bezeichnet wird (siehe [Abbildung 3-2](#)). Ein PTS tritt nach

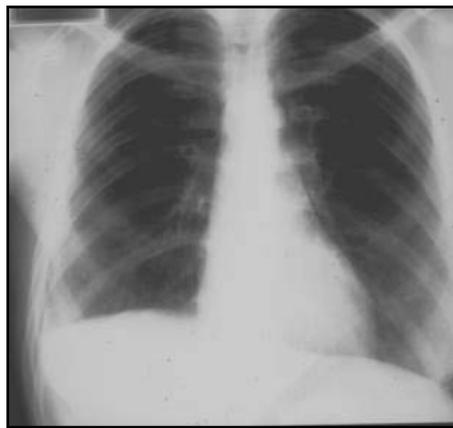
einer distalen tiefen Venenthrombose bei etwa einem Drittel, nach einer proximalen tiefen Venenthrombose bei gut der Hälfte der Patienten auf (2).

Ein PTS als Folge einer nicht richtig und rechtzeitig erkannten tiefen Beinvenenthrombose kann insbesondere zu folgenden Spätschäden führen:

- Eine ständige Blutstauung im betroffenen Bein
- Schwellung des Beines (Ödem)
- Hautveränderungen im Unterschenkelbereich
- Verhärtung des Unterhautfettgewebes
- Unterschenkelgeschwüre (Ulcus cruris venosum)

Neben den Langzeitkomplikationen kann eine venöse Thrombose, die oft asymptomatisch und daher von den Ärzten als „lautlose Gefahr“ bezeichnet wird zu einer akuten Komplikation, nämlich einer Lungenembolie führen. Dabei kann die Ablösung von thrombotischem Material von der Gefäßwand nach Transport durch die Blutbahn zu einer partiellen oder vollständigen Verlegung der Lungenarterien führen, die mit einem hohen Mortalitätsrisiko für die Patienten verbunden ist. Bei einer Lungenembolie ereignen sich 90% der Todesfälle innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn. Durch eine rechtzeitige Diagnostik und adäquate Antikoagulation lässt sich die Mortalität durch eine massive Lungenembolie von 30% auf ca. 2-8% senken (2).

Abbildung 3-1: Röntgenbild einer Lungenembolie



Quelle: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. www.dga-online.org

Abbildung 3-2: Manifestation eines PTS als Folge einer tiefen Beinvenenthrombose



Quelle: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. www.dga-online.org

Charakterisierung der Zielpopulation für Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen

Das betrachtete Arzneimittel Apixaban ist für die Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten zugelassen, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation unterziehen müssen. Patienten mit dieser Indikationsstellung sind in der Regel ältere Menschen. Der Anteil der über 60-Jährigen mit der Indikationsstellung Erstimplantation einer Hüftgelenkendoprothese beläuft sich auf etwa 80%, bei erstmaligem Kniegelenksersatz liegt dieser sogar noch etwas höher (ca. 85%). Auffällig ist auch, dass in beiden Indikationen deutlich mehr Frauen operiert werden: Während ihr Anteil bei Hüftgelenksersatz bei knapp 60% liegt, liegt ihr Anteil bei Kniegelenksersatz bei etwa 66%. Der Anteil der Patienten unter 50 Jahren ist bei beiden Operationsarten gering; allerdings bei Hüftgelenksersatz mit 5,9% deutlich höher als bei Kniegelenksersatz mit 2,4% (3).

Tabelle 3-1: Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit erstmaligen Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland im Jahre 2010

	Erstimplantation Hüfte		Erstimplantation Knie	
	Anzahl Fälle	%-Anteil	Anzahl Fälle	%-Anteil
Patienten insgesamt	158.454	100 %	146.747	100 %
Geschlecht				
- männlich	64.589	41,0%	49.819	34,1%
- weiblich	93.130	59,0%	96.415	65,9%
Alter *				
< 50 Jahre	9.368	5,9%	3.439	2,4%
50-59 Jahre	23.285	14,8%	17.932	12,3%
60-69 Jahre	42.527	27,0%	41.378	28,3%
70-79 Jahre	61.851	39,2%	64.353	44,0%
80-89 Jahre	19.991	12,7%	18.752	12,8%
≥ 90 Jahre	697	0,4%	380	0,3%

*) Anzahl von Patienten mit gültiger Altersangabe Hüftgelenksersatzoperation: 157.719; Kniegelenksersatzoperation: 146.234

Die Patienten mit Hüft- bzw. Knie-Komponentenwechsel sind im Durchschnitt etwas älter und die Anzahl der Eingriffe entspricht ca. 16% der Erstimplantationen bei Hüfte und 8% bei Knie. Die Geschlechtsverteilung bei Komponentenwechsel ist vergleichbar mit der bei Erstimplantationen (3).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen in Deutschland

In der Allgemeinbevölkerung liegt die jährliche Inzidenz symptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen bei 90-130 Ereignissen pro 100.000 Einwohner. Mit zunehmendem Alter steigt die Thrombosehäufigkeit stark an: Bei Kindern unter 10 Jahren beträgt die Inzidenz 1:100.000 und im Alter zwischen 20-35 Jahren 1:10.000. Bei ca. 50-Jährigen beträgt die Inzidenz 1:1.000 und kann mit zunehmendem Alter auf fast 1:100 ansteigen (4). In der Bonner Venenstudie wurden über 3.000 Erwachsene befragt: Dabei erklärten 2,9% der Befragten in der Vergangenheit mindestens einmal an einer tiefen Beinvenenthrombose gelitten zu haben. Auffällig auch die Ungleichverteilung zwischen den Geschlechtern: 3,8% der Frauen und 1,9% der Männer haben nach eigenen Angaben bereits eine tiefe Beinvenenthrombose erlitten (5).

Zur Notwendigkeit einer Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in der operativen und konservativen Medizin

Der Häufigkeit symptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen in der Normalbevölkerung stehen deutlich höhere Inzidenzen bei Patienten gegenüber, die sich einer stationären Behandlung unterziehen müssen.

Das individuelle Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) setzt sich dabei aus den expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren zusammen. Das expositionelle Risiko ist durch die Art und Umfang eines operativen Eingriffs und/oder Traumas bzw. einer akuten Erkrankung mit Immobilisation charakterisiert. Das dispositionelle Risiko umfasst angeborene und erworbene personenbezogene Faktoren (6).

Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe in der operativen und konservativen Medizin ergibt sich aus den Ergebnissen klinischer Studien, die die Häufigkeiten von tiefen Beinvenenthrombosen bei verschiedenen Patientenpopulationen nachgewiesen haben. Die nachfolgende Tabelle gibt die mit einem objektiven Diagnoseverfahren (Radiofibrinogentest, Phlebographie) ermittelten Thrombosehäufigkeiten für verschiedene Patientenkollektive an: bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ohne VTE-Prophylaxe ist die Häufigkeit einer tiefen Beinvenenthrombose mit 40 bis 60% sehr hoch (6).

Tabelle 3-2: Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen in der operativen und konservativen Medizin ohne VTE-Prophylaxe

Patientengruppe	Prävalenz von tiefen Beinvenenthrombosen
Innere Medizin	10 – 20 %
Allgemeinchirurgie	15 – 40 %
Große gynäkologische Eingriffe	15 – 40 %
Große urologische Eingriffe	15 – 40 %
Neurochirurgie	15 – 40 %
Schlaganfall	20 – 50 %
Hüft- und Kniegelenkersatz	40 – 60 %
Hüftfrakturen	40 – 60 %
Multiples Trauma	40 – 80 %
Rückenmarksverletzung	60 – 80 %
Intensivmedizin	10 – 80 %

Zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung

Angesichts der Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ohne VTE-Prophylaxe ist in der relevanten AWMF-Leitlinie eine starke Empfehlung für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe ausgesprochen worden. Als Qualitätsindikator für den Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko wurde der Wert von $\geq 95\%$ empfohlen (dabei gelten sowohl Patienten nach Kniegelenkersatzoperationen als auch Patienten nach Hüftgelenkersatzoperationen als Patienten mit mittlerem bis hohem VTE-Risiko) (6). In deutschen Krankenhäusern sind im Jahr 2009 mit der Diagnose *Lungenembolie (ICD- Code I26)* insgesamt 48.006 Patienten und 228.662 Patienten mit *Erkrankungen der Venen (ICD- Codes I80-I89)* stationär aufgenommen wurden (7).

Die Zahlen sind zwar in den letzten Jahren (2002-2006) dank einer offenbar immer konsequenteren und wirksameren VTE-Prophylaxe insgesamt rückläufig – auch die Kosten für die Behandlung von Venenerkrankungen sind von ca. 2.410 Mio. € im Jahre 2002 auf 2.180 Mio. € um ca. 10% zurückgegangen (4).

Die Anzahl tödlicher Lungenembolien (ICD-10 Code I26) betrug trotzdem noch 7.688 Patienten. 2.986 Patienten verstarben an Erkrankungen des Venensystems (ICD-10 Codes H80-89) (7). Hierbei ist davon auszugehen, dass dies nicht ausschließlich Folge einer unterlassenen Prophylaxe ist, sondern auch dem Versagen der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen geschuldet ist. Andere aktuelle Berechnungen gehen davon aus, dass in Deutschland jährlich bis zu 40.000 Patienten an den Folgen einer Lungenembolie versterben (8).

Verhinderung einer heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II)

HIT ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch die Anwendung von Heparin (unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin) hervorgerufen wird. Die HIT Typ II wird verursacht durch die Bildung von IgG-Antikörpern gegen Komplexe von positiv geladenem Plättchenfaktor 4 und negativ geladenem Heparin (9). Die HIT Typ II ist ein medizinischer Notfall, der die sofortige Absetzung des Heparins und die Einleitung einer alternativen Antikoagulation erfordert (10). Zur frühzeitigen Erkennung einer HIT Typ II ist eine regelmäßige Thrombozytenbestimmung notwendig, die den für das Krankheitsbild charakteristischen Abfall der Thrombozytenwerte (mehr als 50% des Ausgangswerts bzw. Abfall auf < 100.000 Plättchen/ μ l) erkennt und in der Fachinformation von beispielsweise Clexane empfohlen wird (10).

Die Bildung von Antikörpern erfordert als Immunogen sehr große Plättchenfaktor 4-Komplexe, die durch negativ geladene Polysaccharidketten der Heparinmoleküle zusammengehalten werden

(11). Die Immunogenität hängt von der molekularen Masse, Sulfatierungsgrad und Verzweigungsgrad des Heparins mit Plättchenfaktor 4 ab, um körpereigene IgG-Antikörper gegen diesen Komplex zu bilden. Neue niedermolekulare Antithrombotika wie z.B. Fondaparinux mit einem Molekulargewicht von 1.728 Dalton zeigen keine Immunogenität zur Bildung von HIT Antikörpern (11). Für die noch kleineren direkten oralen Faktor Xa Rivaroxaban mit Molekulargewicht 436 Dalton und Faktor IIa-Inhibitor Dabigatran mit dem Molekulargewicht 628 Dalton konnte gezeigt werden, dass sie nicht zur Komplexbildung mit Plättchenfaktor 4 neigen und entsprechend auch keine Antikörper gebildet werden (12). Die HIT Typ II ist daher für keines der neuen oralen Antithrombotika (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) eine Kontraindikation und eine Kontrolle der Thrombozytenzahlen ist nicht erforderlich (13); (14); (15).

Die Verhinderung einer therapieinduzierten Thrombozytopenie wurde daher als Qualitätsziel in die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften aufgenommen. Bei Einsatz von Heparinen zur VTE-Prophylaxe muss der Patient über das Risiko eine HIT Typ II aufgeklärt werden (6). Insofern weisen Medikamente, die keine HIT Typ II hervorrufen können, einen erheblichen Zusatznutzen auf.

Abbildung 3-3: Hautnekrose aufgrund einer heparininduzierten Thrombozytopenie



Quelle: www.argatroban.de

Im Unterschied zu den injektiblen Alternativen hat eine orale Therapieform weitere Vorteile:

- Vermeidung von Nadelstichverletzungen beim Pflegepersonal (16).
- Vermeidung von Therapieuntreue bei der ambulanten Selbstanwendung insbesondere bei Vorliegen einer Nadelphobie.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Definition und Operationalisierung des Begriffes „Erkrankung“

Vor der Darstellung der Daten zu Prävalenz und Inzidenz für das vorliegende Dossier ist zunächst der Begriff „Erkrankung“ im Sinne der Herleitung der Zielpopulation für die GKV zu definieren:

Die zugelassene Indikation für das betrachtete Arzneimittel Eliquis 2,5 mg Filmtabletten lautet: „Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ (15). Bei der aus dieser genannten Indikation abzuleitenden „Erkrankung“ handelt es sich zwar prinzipiell um die „Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE)“, für die Herleitung der für die Behandlung mit dem Arzneimittel Eliquis 2,5 mg Filmtabletten geeigneten Patienten ist jedoch die Grundgesamtheit der Patienten darzustellen, bei denen eine elektive Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation durchgeführt wird.

Im weiteren Verlauf wird daher bei der Darstellung zu Prävalenz und Inzidenz der betrachteten Erkrankung Bezug auf Patienten mit elektiver Hüft oder Kniegelenksersatzoperation genommen.

Definition und Operationalisierung des Begriffes „elektiv“

Die Definition des Begriffes „elektiv“ ist ebenfalls im Rahmen der zugelassenen Indikation von Eliquis 2,5 mg Filmtabletten („Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“) zur Beschreibung der für eine Behandlung in Frage kommenden Patienten bedeutsam.

Von „elektiven“ Eingriffen oder Operationen wird gesprochen, wenn diese nicht wirklich dringend notwendig sind (Wahloperationen) bzw. Operationen, deren Zeitpunkt nahezu frei gewählt werden kann (17).

Komplementär zu dem Begriff der elektiven Operation stehen die Notfalloperationen bzw. die dringlichen Operationen, welche entweder sofort oder zumindest bald möglichst (innerhalb von 24 Stunden) durchgeführt werden sollten.

Aus diesem Grund müssen bei Erstimplantationen von Endoprothesen sowohl am Knie als auch an der Hüfte diejenigen Operationen abgezogen werden, bei denen die Implantation als Notfalloperation oder dringliche Operation erfolgt. Solche Situationen sind denkbar, wenn z.B. eine Endoprothesenimplantation nach einer Fraktur vorgenommen wird. Eine detaillierte aktuelle Analyse der Barmer-GEK auf Diagnose- und Prozedurenebene zeigt, dass ein Anteil von 12,5% der Erstimplantationen beim Hüftgelenksersatz aufgrund Frakturen des Femurs (ICD S72) vorgenommen wird. Die Analyse zeigt auch, dass die der BQS gemeldeten Fälle entsprechend nicht nur elektive Patienten enthalten, sondern insbesondere auch Frakturen (18).

Eine vergleichbare Konstellation, die auf Notfalloperationen oder dringliche Operationen bei Erstimplantationen des Kniegelenks hinweist, ist aus der Barmer-GEK-Analyse nicht zu entnehmen. Daher wird davon ausgegangen, dass alle Erstimplantationen einer Kniegelenkendoprothese „elektiv“ sind (18).

Im Folgenden wird bei der Erstimplantation von Knie- oder Hüftgelenksersatz der Anteil von elektiven Operationen ermittelt, indem aus der Grundgesamtheit aller Knie- oder Hüftgelenksersatzoperationen die Teilgruppe der notfallmäßigen oder dringlichen Operationen (der Anteil von 12,5% aller Erstimplantation von Endoprothesen der Hüfte, die in Folge einer Fraktur vorgenommen wurden) abgezogen wird.

Im Fall eines Knie- oder Hüftendoprothesenwechsels und –komponentenwechsels wird wie folgt vorgegangen:

Eine Hüftendoprothese hat in der Regel eine „Standzeit“ (Zeitspanne zwischen Erst- und Wechseloperation) von 10 bis 15 Jahren. Der Wechsel eines Hüftimplantats ist vor allem angezeigt bei Lockerung von einzelnen Bestandteilen (Komponenten) der Prothese, bei erheblichen Funktionsstörungen oder wenn Infektionen auftreten (3). Beim Kniegelenksersatz

wird von einer „Standzeit“ von mehr als 10 Jahren ausgegangen, Ursachen für die Wechsel sind hier unter anderem eine Lockerung des Implantats, Instabilität des künstlichen Gelenks, ausgedehnte bakterielle Infektionen und fortschreitender Verschleiß in den bisher nicht ersetzten Gelenkanteilen (3). Aus diesen genannten Gründen für einen Endoprothesenwechsel bei Knie und Hüfte wird davon ausgegangen, dass nahezu alle Fälle als „elektiv“ – also nicht dringlich – anzusehen sind. Der Fehler dieser Annahme wird als gering eingeschätzt.

Im Folgenden wird daher davon ausgegangen, dass Endoprothesenwechsel sowohl am Knie als auch an der Hüfte zu der Gruppe der elektiven Operation zählen.

Angaben zu Inzidenz von Knie- oder Hüftgelenkersatzoperationen in Deutschland

Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zählen zu den für Krankenhäuser dokumentationspflichtigen Eingriffen bzw. Leistungsbereichen, die standardisiert im Rahmen der externen stationären Qualitätssicherung dokumentiert und analysiert werden.

Zuverlässige Daten zu Häufigkeit von Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen für Deutschland können daher den jeweiligen Qualitätsberichten des Aqua-Instituts (19); (3). bzw. der Bundesstelle für Qualitätssicherung, BQS bis zum Jahr 2009, Berichtsjahr 2008 (20) entnommen werden. Die aktuellsten Daten sind im Qualitätsbericht des AQUA-Instituts für 2010 enthalten, sie sind in der folgenden Tabelle dargestellt (3). Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2010 etwa 322.000 Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen durchgeführt.

Tabelle 3-3: Häufigkeiten von Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet)

Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen in Deutschland 2010	Hüft-Endoprothesen (in Tausend)	Knie-Totalendoprothesen (in Tausend)
Anzahl Erstimplantationen gesamt	158	147
Anzahl nicht elektiver Erstimplantationen*	20	0
Anzahl elektiver Erstimplantationen*	138	147
Anzahl Endoprothesenwechsel und Komponentenwechsel*	25	12
Summe elektiver Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen	163	159

*) siehe Operationalisierung elektiver Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen: 12,5% der Operationen erfolgen nach Femurfraktur

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Tabellen stellen die Entwicklung der Häufigkeiten von Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland dar. Dabei wird bei der Operationalisierung des Begriffes „elektiv“ wie in der vorigen Darstellung ausgegangen.

Tabelle 3-4: Häufigkeiten von Hüftgelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet) – Historische Entwicklung

Hüftgelenksersatzoperationen in Deutschland – Verlauf	Hüft-EP 2006^{\$} (in Tsd.)	Hüft-EP 2007^{\$} (in Tsd.)	Hüft-EP 2008^{\$} (in Tsd.)	Hüft-EP 2009[#] (in Tsd.)	Hüft-EP 2010^{\$} (in Tsd.)
Anzahl Erstimplantationen gesamt	147	153	157	159	158
Anzahl nicht elektiver Erstimplantationen*	18	19	20	20	20
Anzahl elektiver Erstimplantationen*	129	134	137	139	138
Anzahl Endoprothesenwechsel und Komponentenwechsel*	20	22	23	23	25
Summe elektiver Hüftgelenksersatzoperationen	149	154	160	162	163

*) siehe Operationalisierung elektiver Knie- und Hüftgelenksersatzoperationen: 12,5% der Operationen erfolgen nach Femurfraktur

EP = Endoprothesen

Tsd. = Tausend

\$) Daten entnommen aus (20)

#) Daten entnommen aus (19)

§) Daten entnommen aus (3)

Tabelle 3-5: Häufigkeiten von Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet) – Historische Entwicklung

Kniegelenksersatz- operationen in Deutschland – Verlauf	Knie-EP 2006[§] (in Tsd.)	Knie-EP 2007[§] (in Tsd.)	Knie-EP 2008[§] (in Tsd.)	Knie-EP 2009[#] (in Tsd.)	Knie-EP 2010[§] (in Tsd.)
Anzahl Erstimplantationen gesamt	125	136	146	148	147
Anzahl nicht elektiver Erstimplantationen*	0	0	0	0	0
Anzahl elektiver Erstimplantationen*	125	136	146	148	147
Anzahl Endoprothesenwechsel und Komponentenwechsel*	9	10	10	11	12
Summe elektiver Kniegelenksersatzoperationen	134	146	156	159	159

*) siehe Operationalisierung elektiver Knie- und Hüftgelenksersatzoperationen: 12,5% der Operationen erfolgen nach Femurfraktur

EP = Endoprothesen

Tsd. = Tausend

§) Daten entnommen aus [\(20\)](#)

#) Daten entnommen aus [\(19\)](#)

§) Daten entnommen aus [\(3\)](#)

Wie aus den Daten der elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen zu erkennen ist, gab es in den Jahren 2006 bis 2008 einen Anstieg der Häufigkeit (Hüfte: ca. 3,5% pro Jahr; Knie: ca. 7,9% pro Jahr), der aber in den Jahren 2008 bis 2010 nur noch gering ausgeprägt war. Der Anstieg der Häufigkeit von Knieendoprothesen ist dabei größer als derjenigen von Hüftendoprothesen.

Aufgrund der demographischen Entwicklung und der Fortschritte in der Implantationstechnik sowie der VTE-Prophylaxe ist nicht damit zu rechnen, dass sich das zuletzt gezeigte langsame Wachstum in der Entwicklung der Operationszahlen fortsetzt. Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz der elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in den nächsten fünf Jahren eine moderate jährliche Steigerung erfährt: für elektive Hüftgelenksersatzoperationen wird eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate in Höhe von ca. 3.000 Fällen (ca. 1,8% auf Basis von 163.000 Fällen in 2010) angenommen, für elektive Kniegelenksersatzoperationen eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate in Höhe von ca. 5.000 Fällen (3,1% auf Basis von 159.000 Fällen in 2010). Dies entspricht der Entwicklung der Inzidenzen von 2006 bis 2010 und kann als gute Näherung und Begründung für den zukünftigen Verlauf angesehen werden.

Im Jahre 2013 wird die Anzahl der Kniegelenksersatzoperationen diejenige der Hüftgelenksersatzoperationen vermutlich übersteigen. In der folgenden Tabelle sind die Schätzungen für die nächsten 5 Jahre auf Basis der Entwicklung der letzten Jahre linear extrapoliert.

Tabelle 3-6: Häufigkeiten von Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland (auf Tausend Fälle gerundet) – zukünftige Entwicklung

Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland – Verlauf	Anzahl EP 2010[§] (in Tsd.)	Anzahl EP 2011 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)	Anzahl EP 2012 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)	Anzahl EP 2013 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)	Anzahl EP 2014 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)	Anzahl EP 2015 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)	Anzahl EP 2016 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)
Summe elektiver Hüftgelenksersatzoperationen	163	166	169	172	175	178	181
Summe elektiver Kniegelenksersatzoperationen	159	164	169	174	179	184	189
Summe elektiver Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen	322	330	338	346	354	362	370

EP = Endoprothesen

Tsd. = Tausend

§) Daten entnommen aus [\(3\)](#)

Innerhalb der GKV sind rund 70 Mio. Personen versichert, dabei handelt es sich um etwa 52 Mio. GKV-Mitglieder und 18 Mio. beitragsfrei GKV-Versicherte [\(21\)](#). Dies entspricht 85% der Gesamtbevölkerung von 82 Mio. Einwohnern in Deutschland.

Als Annahme wird davon ausgegangen, dass für die Indikationsstellung einer elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten keine Unterschiede vorhanden sind. Daraus ergeben sich für die GKV folgende Häufigkeiten von Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen:

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in der Population innerhalb der GKV zum Zeitpunkt der Markteinführung von Eliquis 2,5 mg Filmtabletten (geschätzt in Tausend Fällen)

Anzahl der Hüft-/ Kniegelenksersatzoperationen in Deutschland - nur GKV-Patienten	Anzahl -EP 2011 (in Tsd., <u>geschätzt</u>)
Summe elektiver Hüftgelenksersatzoperationen	141
Summe elektiver Kniegelenksersatzoperationen	139
Summe elektiver Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen	280

Unter Berücksichtigung der o.g. Operationalisierung für elektive Hüft – und Kniegelenksersatzoperationen und einem Anteil von GKV-Patienten von 85% der deutschen Bevölkerung ergibt sich damit die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von ca. 280.000 Patienten pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-8* die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	280.000

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-8* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Zusammengefasst ergibt sich eine für das zu bewertende Arzneimittel ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten eine Anzahl von etwa 280.000 GKV-Patienten pro Jahr in der Zielpopulation. Folgende Annahmen liegen dieser Berechnung (siehe auch Herleitung in diesem Abschnitt) zugrunde:

- Aus den vorliegenden Qualitätsberichten der BQS und des AQUA-Instituts lassen sich vollständige Informationen zu Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen – sowohl für Erstimplantationen als auch für Wechselimplantationen und Komponentenwechsel – entnehmen (19); (3); (20).
- Die Anzahl nicht-elektiver Operationen wird bei Hüftgelenksersatzoperationen auf 12,5% geschätzt, dieser Anteil entspricht dem Anteil von Operationen, die aufgrund von

Femurfrakturen vorgenommen werden (18). Im Gegensatz zu den Hüftgelenksersatzoperationen wird bei Kniegelenksersatzoperationen angenommen, dass alle Operationen elektiv durchgeführt werden. Es gibt keine Hinweise, dass ein größerer Anteil der Operationen ähnlich zu den Hüftgelenksersatzoperationen aufgrund von Frakturen vorgenommen werden (18). Der Anteil der GKV-Patienten in Deutschland beträgt 85% (21).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-9* die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation unterziehen müssen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen	Beträchtlicher Zusatznutzen	280.000
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten, die sich einer elektiven Hüftgelenksersatzoperation unterziehen müssen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen	Beträchtlicher Zusatznutzen	141.000
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten, die sich einer elektiven Kniegelenksersatzoperation unterziehen müssen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen	Beträchtlicher Zusatznutzen	139.000

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-9* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie im vorigen Kapitel hergeleitet, ergibt sich eine für das zu bewertende Arzneimittel ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten eine Anzahl von etwa 280.000 GKV-Patienten pro Jahr in der Zielpopulation. Als Quelle hierzu dienen die systematisch erfassten Daten aus der externen stationären Qualitätssicherung durch die BQS bzw. das AQUA-Institut (19); (20)

Die Ergebnisse der beiden randomisierten, doppelblinden Direktvergleichsstudien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sowohl bei Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz (ADVANCE-3) sowie bei elektivem Kniegelenksersatz (ADVANCE-2) einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Enoxaparin. Dieser Zusatznutzen zeigte sich in beiden Studien und damit für beide Patientengruppen (Hüftgelenksersatz und Kniegelenksersatz) für die in den Studien definierten kombinierten Endpunkte alle VTE-Ereignisse+Gesamtmortalität (primärer Wirksamkeitsendpunkt) und der schweren VTE-Ereignissen+VTE-bedingter Tod (sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt). Darüber hinaus wurde in den beiden relevanten Studien (ADVANCE-3 und ADVANCE-2) konnte für die patientenrelevante Endpunkte alle TVT und schwere TVT ein beträchtlicher Zusatznutzen nachgewiesen. Einen Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen als die Vergleichstherapie Enoxaparin wurde in beiden relevanten Studien bei keinem der 10 als patientenrelevant identifizierten Endpunkten gefunden (siehe Modul 4, Kapitel 4.4.2).

Weitere Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren Alter, Geschlecht, der Kombination Geschlecht Frau und Alter, Ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, Gewicht und Nierenfunktionseinschränkung dargestellt. Hieraus lassen sich keine Hinweise entnehmen, dass der gefundene Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der Vergleichstherapie Enoxaparin nur für bestimmte Subpopulationen zutrifft (siehe Modul 4, Kapitel 4.3.1.3.2).

Aufgrund der gefundenen konsistenten Ergebnisse für den Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin bei Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation ist belegt, dass der gefundene Zusatznutzen für alle Patienten besteht, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es, Publikationen zur numerischen Darstellung der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen zu identifizieren. Die entsprechenden, vorzugsweise öffentlich verfügbaren Quellen wurden in Freihandsuche im Internet auf beste Evidenz durchsucht. Dabei wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von

nationalen, offiziellen Quellen wie dem statistischem Bundesamt und BQS zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten wie Daten von einzelnen Krankenkassen vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe falls notwendig gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen verfügbaren Datenquellen erfolgte.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Lasch HG. Principles of drug prevention of thrombosis. Langenbecks Arch Chir 1986; 369:451-457.
- (2) AWMF online. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. 2010.
- (3) AQUA Institut. Qualitätsreport 2010. 2010. Gemeinsamer Bundesausschuss.
- (4) Rabe E, Becker RC, Pannier F, List SM. Venenerkrankungen der Beine. Robert Koch Institut, editor. [Heft 44].2009. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- (5) Maurins U, Hoffmann BH, Losch C, Jockel KH, Rabe E, Pannier F. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population- results from the Bonn Vein Study, Germany. J Vasc Surg 2008; 48(3):680-687.
- (6) AWMF online. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinie Nr.003/001. 2009.
- (7) Destatis. Gesundheit - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de 12[6.2.1].2011. Statistisches Bundesamt Destatis. 10-3-2011.
- (8) Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. Diagnostik und Therapie bei akuter Lungenembolie. Deutsches Ärzteblatt 2010; 107(34-35):589-595.
- (9) Arepally Gowthami M., Thomas L.Ortel. Heparin-Induced Thrombocytopenia. The New England Journal of Medicine 2011;(355):809-817.
- (10) Sanofi-Aventis. Fachinformation Clexane 20/40mg. www.roteliste.de .2010.
- (11) Alban S. Natuerliche und synthetische Glykosaminoglykane - Molekulare Charakteristika als Grundlage unterschiedlicher Arzneistoffprofile. Hamostaseologie 2008; 28(1/2):51-61.

- (12) Krauel K, Hackbarth C, Fuerll B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood* 2011; November:1-34.
- (13) Boehringer Ingelheim. Fachinformation Pradaxa 150 mg Hartkapseln. www.roteliste.de. 2011.
- (14) Bayer Pharma. Fachinformation Xarelto 10 mg Filmtabletten. www.roteliste.de. 2011.
- (15) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5mg Filmtabletten. 2011.
- (16) Hofmann F, Kralj N, Beie M. Needle stick injuries in health care - frequency, causes und preventive strategies. *Gesundheitswesen* 2002; 64(5):259-266.
- (17) med.de - Ihr Gesundheitsportal. www.med.de. 2011.
- (18) Barmer GEK Krankenhaus. Barmer GEK Report Krankenhaus 2010. 2010.
- (19) AQUA Institut. Qualitätsreport 2009. 2009. Gemeinsamer Bundesausschuss.
- (20) Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH. Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2008. 2008.
- (21) GKV-Spitzenverband. Verantwortung für die Gesundheitsversorgung. 2010.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-10* an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatz operation	pro Episode	1 Episode je Operation	Mittelwert: 35 Spannweite: 32 bis 38
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatz operation	pro Episode	1 Episode je Operation	Mittelwert: 31,5 Spannweite: 28 bis 35
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiver Kniegelenksersatz operation	pro Episode	1 Episode je Operation	Mittelwert: 12 Spannweite: 10 bis 14
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiver Kniegelenksersatz operation	pro Episode	1 Episode je Operation	Mittelwert: 12,5 Spannweite: 11 bis 14

*) die Anzahl von einer Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperation pro Patient und Jahr ist hier vorausgesetzt

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-10* unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in *Tabelle 3-10* entsprechen den Vorgaben der FI von ELIQUIS bzw. der Fachinformation von CLEXANE. Der in Kapitel 3.2.4 dargestellte Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus diesem

Grund wird in [Tabelle 3-10](#) bei der Darstellung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt Bezug auf alle 141.000 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und alle 139.000 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation Bezug genommen.

Bei Patienten mit einer Hüftgelenksersatzoperation beträgt die laut Fachinformation von ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten empfohlene Behandlungsdauer 32 bis 38 Tage. Bei Patienten mit einer Kniegelenksersatzoperation wird als empfohlene Behandlungsdauer der Zeitraum von 10 bis 14 Tagen angegeben [\(1\)](#). Die Fachinformation von CLEXANE [\(2\)](#) enthält folgende Angaben zur Peri- und Primärprophylaxe bei hohem Thromboserisiko: „Bei Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko (z. B. im Zusammenhang mit einer orthopädisch-chirurgischen Behandlung) sollten einmal täglich 40 mg Enoxaparin-Natrium (entsprechend 0,4 ml CLEXANE multidoso 100 mg/ml) injiziert werden. Die erste Injektion sollte etwa 12 Stunden vor der Operation erfolgen [\(2\)](#).“

Zur Ermittlung der Behandlungsdauer für die Behandlung mit CLEXANE wird zusätzlich die derzeit gültige S-3-Leitlinie der AWMF zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie herangezogen. Hier wird für Hüftgelenksersatzoperationen die Dauer der medikamentösen Prophylaxe von 28 bis 35 Tagen empfohlen, für die Kniegelenksersatzoperation lautet die Empfehlung 11 bis 14 Tage [\(3\)](#).

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-11](#) die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe [Tabelle 3-10](#)). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation	32 bis 38
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation	28 bis 35
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation	10 bis 14
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation	11 bis 14

*) Der in Kapitel 3.2.4 dargestellte Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus diesem Grund wird in dieser Tabelle bei der Darstellung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt Bezug auf alle 141.000 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und alle 139.000 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation Bezug genommen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-12](#) den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	35 DDD für Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz 14 DDD für Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz
CLEXANE 40 mg	70 DDD für Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz 28 DDD für Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-13](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

In [Tabelle 3-12](#) sind die Angaben zum Verbrauch von DDD für Apixaban und Enoxaparin 40 mg als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Indikationsgebiet aufgeführt.

Angaben zu Daily Defined Doses (DDD)

Für die DDD-Angaben wird die Klassifikation des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zugrunde gelegt [\(4\)](#).

Für ELIQUIS sind ATC-Klassifizierung und die DDD zum Zeitpunkt der Überarbeitung dieses Dossiers noch nicht final festgelegt. Eine Vorgabe durch die WHO liegt bislang noch nicht vor. ELIQUIS ist auch Teil der Beschlussvorlage für neue Wirkstoffe des Jahres 2011 der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen zur anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Hierin wird für Eliquis der ATC Code B01AX08 mit einer DDD von 5 mg oral vorgeschlagen [\(5\)](#). Der Wert von 5 mg als DDD für ELIQUIS wird in [Tabelle 3-12](#) und im weiteren Verlauf der Berechnungen verwendet.

Der ATC-Code für Wirkstoffe wird auf internationaler Ebene von dem Collaborating Centre for Drug Statistics der Weltgesundheitsorganisation offiziell zur Klassifikation für Wirkstoffe von Arzneimitteln herausgegeben. Bis zum festgelegten Cut-off-Tag (01.10.2011) für die Erstellung dieses Dossiers lag noch kein ATC-Code für den Wirkstoff Apixaban vor [\(6\)](#). Der Pharmazeutische Hersteller hat den ATC-Code: B01AF für den Wirkstoff Apixaban beantragt (siehe auch Modul 2, Kapitel 2.1.1).

Die DDD für den Wirkstoff Enoxaparin wird mit 20 mg bzw. 2.000 I.E. anti-Xa angegeben (ATC-Index 2011). Für die Indikation der VTE-Prophylaxe bei elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen ist eine Dosierung von 40 mg als Tagestherapiedosis (= 2 DDD) empfohlen [\(2\)](#).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch

Für die Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der betrachteten Arzneimittel ELIQUIS und CLEXANE wurden folgende Annahmen getroffen:

Für die Dauer der Therapie nach Kniegelenksersatzoperationen wird eine Therapiedauer von 35 Tagen für beide betrachteten Arzneimittel ELIQUIS und CLEXANE angenommen. Dies wird zum einen damit begründet, dass die dem Dossier zugrunde liegende Evidenz aus der klinischen Studie ADVANCE 3 mit der Therapiedauer von 35 Tagen gewonnen wurden und

Kostenberechnungen – wenn sie in Relation zu dem dargestellten Nutzen gesetzt werden sollen – auch auf die gleichen Grundlagen beziehen sollten. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die gewählte Therapiedauer der betrachteten Arzneimittel in der Verordnungspraxis nicht erheblich unterscheiden dürften.

Für die Dauer der Therapie nach Kniegelenksersatzoperationen wird die maximale Therapiedauer aus [Tabelle 3-11](#) in Höhe von 14 Tagen für das zu bewertende Arzneimittel ELIQUIS und die Vergleichstherapie CLEXANE herangezogen. Dies wird im Hinblick auf die folgenden Darstellungen der Kostenberechnungen für die GKV begründet. Wie im folgenden Kapitel 3.3 beschrieben, muss bei der Berechnung der Kosten für die GKV berücksichtigt werden, dass relevante Kostenunterschiede sich lediglich bei ambulanter Verordnung der Arzneimittel ergeben können, da im Rahmen der stationären Behandlung die Arzneimittelkosten pauschal in der Diagnose-bezogenen Gruppe (DRG) erstattet werden. Für Kniegelenksersatzoperationen liegt die durchschnittliche Verweildauer mit 12,3 Tagen ([7](#)) etwa im Rahmen der mittleren empfohlenen Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe gemäß der AWMF-Leitlinien oder den Empfehlungen der Fachinformation für ELIQUIS ([3](#)); ([1](#)). Mit der Annahme von 14 Tagen Therapiedauer für beide betrachteten Therapien wird damit angenommen, dass durchschnittlich 1,7 Tage je Fall zu Lasten der GKV nach ambulanter Verordnung erfolgen könnten. Darüber hinaus wird angenommen, dass nur etwa 50% der theoretisch erforderlichen ambulanten Verordnungen tatsächlich erfolgen (siehe Kapitel 3.3), so dass der zu berechnende Verbrauch im ambulanten Bereich auf 0,85 Tage reduziert wird.

Diese 0,85 Tage werden als Schätzer für diejenigen Patienten angenommen, die auch bei Kniegelenksersatzoperation eine ambulante Verordnung erhalten (z.B. für Fälle, die vergleichsweise früh entlassen werden). Eine Alternative zu dieser Vorgehensweise wäre, für die Kniegelenksersatzoperationen keine ambulante Verordnung anzunehmen. Dies wäre im Vergleich zu der gewählten Methode stärker fehlerbehaftet und würde zu einer Unterschätzung der Kosten für die GKV führen. Der Fehler der gewählten Methode wird als gering eingeschätzt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in [Tabelle 3-13](#) an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
ELIQUIS 2,5 mg 10 Filmtabletten	43,27 €	37,05 €
ELIQUIS 2,5 mg 20 Filmtabletten	76,79 €	66,40 €
ELIQUIS 2,5 mg 60 Filmtabletten	211,08 €	184,02 €
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 10 Fertigspritzen	60,26 €	58,21 €
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 20 Fertigspritzen	111,62 €	109,57 €
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 50 Fertigspritzen	267,04 €	264,99 €

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-13](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in [Tabelle 3-13](#) dargestellten Kosten für die Arzneimittel ELIQUIS und CLEXANE 40 mg wurden mit Stand vom 15.10.2011 aus der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) der Informationsstelle für Arzneispezialitäten entnommen [\(8\)](#); [\(9\)](#). Berechnung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde der Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V für beide Arzneimittel berücksichtigt. Der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs 1a SGB V in Höhe von 16% des Herstellerabgabepreises wurde nur für ELIQUIS angewendet, da dieser Rabatt aufgrund der bestehenden Festbetragsregelung für CLEXANE auf Basis von § 130a Abs 3 SGB V nicht gilt.

Auf eine Berücksichtigung von Zuzahlungen durch Patienten bei der Berechnung der Kosten für die GKV wurde verzichtet, da sie von zusätzlichen nicht eindeutig zuordenbaren Faktoren (z.B. Versicherungstarif, Komorbiditäten oder Einkommenssituation des Patienten) abhängen und davon ausgegangen werden kann, dass sich die Effekte auf beide Behandlungsgruppen gleichartig auswirken.

Bei der Berechnung der Kosten für die GKV sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass im vorliegenden Fall ein großer Teil der Arzneimittelbehandlung im stationären Bereich anfällt: elektive Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen werden grundsätzlich stationär durchgeführt. Die Kosten einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe – sowohl für die Arzneimittel selbst, als auch für die ggf. entstehenden zusätzlichen Kosten z.B. durch Monitoring – sind durch DRG-Fallpauschalen abgedeckt und damit unabhängig von der Art und Dauer der medika-

mentösen Prophylaxe und von der Verwendung eines bestimmten Antithrombotikums. Bei der Berechnung der Kosten für die Versichertengemeinschaft der GKV sind nur dann Therapiekosten zu berücksichtigen, wenn diese im Anschluss an eine stationäre Behandlung ambulant fortgeführt wird. Dies ist bei der vorliegenden Indikation der Fall, da die Empfehlungen zur Dauer der Therapie – der medikamentösen VTE-Prophylaxe – länger sind, als der durchschnittliche stationäre Aufenthalt der Patienten. Entsprechende Berechnungen hierzu finden sich in den Kapiteln 3.4.4 und 3.3.5.

Ab dem Jahr 2012 wird eine neue Arzneimittelpreisverordnung gültig sein, bei der insbesondere eine Änderung der derzeit bestehende Regelung der Großhandelszuschläge in Kraft treten wird. An die Stelle der bisherigen Regelung wird ein Großhandelszuschlag auf 3,15% des Herstellerabgabepreises zuzüglich 0,70 € festgelegt. Die folgenden Tabellen stellen die derzeitigen Preise der betrachteten Arzneimittel für 2011 und zukünftig für 2012 (vorbehaltlich etwaiger Preisveränderungen zum Stand vom 15.10.2011) dar.

Für alle folgenden Berechnungen werden die Daten von 2011 zugrunde gelegt.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie je Packung – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011

Produktbezeichnung	Packungsgröße	Anbieter	Herstellerabgabepreis (HAP) €	Apothekeneinkaufspreis (AEP) €	Apothekenverkaufspreis (AVP) €	GKV-Preis* nach Rabatten €
ELIQUIS 2,5 mg 10 Filmtabletten	10	BMS/Pfizer	26,05	27,44	43,27	37,05
ELIQUIS 2,5 mg 20 Filmtabletten	20	BMS/Pfizer	52,10	54,79	76,79	66,40
ELIQUIS 2,5 mg 60 Filmtabletten	60	BMS/Pfizer	156,30	164,35	211,08	184,02
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 10 Fertigspritzen	10	Sanofi-Aventis	39,27	41,30	60,26	58,21
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 20 Fertigspritzen	20	Sanofi-Aventis	79,12	83,20	111,62	109,57
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 50 Fertigspritzen	50	Sanofi-Aventis	199,72	210,00	267,04	264,99

*) GKV-Preis = AVP

abzüglich Hersteller- und Apothekenabgabe nach SGB V §130 Abs. 1 und § 130a Abs. 1, 1a

Clexane: Keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a, da festbetragsregelt;

Patienten-Zuzahlungen wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie je Packung – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2012

Produktbezeichnung	Packungsgröße	Anbieter	Herstellerabgabepreis (HAP) €	Apothekeneinkaufspreis (AEP) €	Apothekenverkaufspreis (AVP) €	GKV-Preis* nach Rabatten €
ELIQUIS 2,5 mg 10 Filmtabletten	10	BMS/Pfizer	26,05	27,57	43,43	37,21
ELIQUIS 2,5 mg 20 Filmtabletten	20	BMS/Pfizer	52,10	54,44	76,37	65,98
ELIQUIS 2,5 mg 60 Filmtabletten	60	BMS/Pfizer	156,30	161,92	208,11	181,05
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 10 Fertigspritzen	10	Sanofi-Aventis	39,27	41,21	60,15	58,10
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 20 Fertigspritzen	20	Sanofi-Aventis	79,12	82,31	110,53	108,48
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 50 Fertigspritzen	50	Sanofi-Aventis	199,72	206,71	263,00	260,95

*) GKV-Preis = AVP

abzüglich Hersteller- und Apothekenabgabe nach SGB V §130 Abs. 1 und § 130a Abs. 1, 1a

Clexane: Keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a, da festbetrags geregelt;

Patienten-Zuahlungen wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

In Deutschland werden elektive Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen grundsätzlich stationär durchgeführt. Die Kosten einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe – sowohl für die Arzneimittel selbst, als auch für die ggf. entstehenden zusätzlichen Kosten durch Monitoring – sind durch DRG-Fallpauschalen abgedeckt und sind unabhängig von der Art und Dauer der medikamentösen Prophylaxe und von der Verwendung eines bestimmten Antithrombotikums.

Für die Versichertengemeinschaft der GKV entstehen im stationären Bereich durch die Verwendung neuer Antithrombotika unmittelbar keine zusätzlichen Kosten. Dies gilt jedoch nicht für den Zeitraum der Therapie, an denen eine im stationären Bereich begonnene Therapie im ambulanten Sektor weitergeführt wird. Wenn Kosten durch ggf. zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen dargestellt und berechnet werden sollen, ist daher der Anteil der Leistungen darzustellen, die im Bereich der ambulanten Behandlung entstehen. Zu berücksichtigen ist hierbei auch eine ggf. durchgeführte stationäre Rehabilitation der Patienten.

Für die Berechnung von Kosten, die tatsächlich zu Lasten der GKV anfallen, sind daher die Behandlungstage zu ermitteln, die ausschließlich auf Basis ambulanter Verordnung entfallen. Folgende Berechnungsformel wird daher angewendet:

Behandlungstage zu Lasten der GKV =

Behandlungsdauer (siehe Kapitel 3.3.1)

- Dauer des stationären Aufenthalts

- Dauer einer stationären Rehabilitation (gewichtet mit der Häufigkeit der Reha)

Zur Dauer des stationären Aufenthalts

Für die mittlere stationäre Verweildauer bei Totalendoprothesen (TEP) von Hüfte und Knie findet sich im InEK G-DRG Fallpauschalenkatalog 2011 (7).

- 12,0 Tagen für die Hüft-TEP (DRG I47B)
- 12,3 Tagen für die Knie-TEP (DRG I44B)

Zum Vergleich: der Barmer-GEK Report Krankenhaus (11) gibt als mittlere Verweildauer für die Hüft-TEP Erstimplantation 16,2 Tage an, für die Knie-TEP über 20 Tage. Als Grundlage für die Berechnungen der Verweildauer von Patienten mit Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation werden die Daten des InEK verwendet, da diese auf einer größeren Datengrundlage basieren.

Zur Dauer einer stationären Rehabilitation

Bei der stationären Rehabilitation wird zwischen stationärer Rehabilitation und Anschlussheilbehandlung unterschieden, die beide unter stationären Bedingungen durchgeführt werden (10).

Der Barmer-GEK Report Krankenhaus hat gezeigt, dass aktuell 90% der Patienten eine Rehabilitations-Behandlung erhalten (Hüft-TEP 90%, Knie-TEP 90%, wobei absolut rund 50% jeweils eine direkt anschließende stationäre Rehabilitation erhalten. Notwendige Arzneimittel sind bei der stationären Rehabilitation in der Vergütung der Einrichtung enthalten (11). Die Dauer der postoperativen Rehabilitation liegt durchschnittlich bei 21 Tagen ± 2 Tagen (11).

Daten der Deutschen Rentenversicherung Bund weisen Rehabilitationsmaßnahmen für die Krankheitsbilder Coxarthrose (ICD M16) und Gonarthrose (ICD M17) aus (12), welche auch als Schätzer für das Verhältnis ambulanter zu stationärer Rehabilitationsmaßnahmen bei elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz herangezogen werden können.

Nach Auskunft der Deutschen Rentenversicherung Bund (Status 16.02.2011) ergibt sich folgendes Bild für das Verhältnis zwischen stationärer Rehabilitation und ambulanter Rehabilitation bei Coxarthrose und Gonarthrose (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Verteilung von stationärer Rehabilitation bzw. Anschlussheilbehandlung versus ambulante Rehabilitation bei Coxarthrose und Gonarthrose von Versicherten der Deutschen Rentenversicherung Bund im Jahre 2009

	Stationäre Rehabilitation *	Anschlussheilbehandlung[#]	Ambulante Rehabilitation *
Coxarthrose	12.070 Männer 11.757 Frauen	10.738 Männer 10.223 Frauen	3.429
Gonarthrose	11.668 Männer 13.591 Frauen	7.847 Männer 10.453 Frauen	4.596
Gesamt	49.086 Männer und Frauen	39.261 Männer und Frauen	8.025

*) Berechnungen der Deutschen Rentenversicherung Bund (12)

*) schriftliche Information: Volke, R auf persönliche Anfrage per e-Mail (13)

Das bedeutet, dass auch unter allen Erwerbsfähigen und freiwillig versicherten Selbstständigen, die in der Deutschen Rentenversicherung Bund erfasst werden, nur eine recht geringe ambulante Rehabilitationsquote bei elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen zu verzeichnen ist.

Auf Basis der verfügbaren Daten zu stationärer und ambulanter Rehabilitation wird im Folgenden in Bezug auf GKV-relevante Verordnungen (die wie beschrieben nur im ambulanten Bereich erfolgen) die beschriebenen Annahmen getroffen:

- Trotz des großen Anteils stationärer Rehabilitation im Vergleich zu ambulanter Rehabilitation wird davon ausgegangen, dass bei 50% aller Fälle nach elektivem Hüft- bzw. Kniegelenkersatz eine ambulante Verordnung erfolgt. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass nicht jede stationäre Rehabilitation unmittelbar nach dem stationären Aufenthalt durchgeführt wird und somit ggf. Brückentage oder die komplette restliche erforderliche Therapie durch ambulante Verordnung erfolgt.
- Im Rahmen einer vorsichtigen Schätzung werden darüber hinaus nur 19 Tage postoperative Rehabilitation (unterer Schätzer der Daten der Barmer GEK Krankenversicherung) angesetzt.

Begründet werden diese Annahmen mit der Notwendigkeit eines konservativen Ansatzes im Rahmen des vorliegenden Dossiers, der den tatsächlichen Arzneimittelverbrauch im ambulanten Bereich nicht unterschätzt.

Tatsächlich zu berücksichtigende Therapietage und Arzneimittelkosten zu Lasten der GKV

Die folgende [Tabelle 3-17](#) fasst die Behandlungstage zu Lasten der GKV zusammen. Der Begriff „Behandlungsepisode“ wird im Folgenden für die VTE-Prophylaxe im Rahmen einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation verwendet.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Behandlungsepisode (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) bei elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz in der GKV

Indikation	Stationärer Aufenthalt (INEK, Mittelwert)	Behandlungstage pro Patient pro Behandlungsepisode (VTE-Prophylaxe)	Rehabilitation (19 Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Behandlungsepisode <u>ambulant</u> zu Lasten der GKV
Prophylaxe der VTE bei elektivem Hüftgelenksersatz	12,0 Tage = keine ambulanten Tage	35 Tage = 12,0 Tage Akut-KH + 19 Tage Rehabilitation+ 4,0 Tage nach Rehabilitation (ambulant)	19 Tage im Mittel (50% ambulant x 19 Tage) = 9,5 Tage ambulant	0 Tage Akut-KH* + 9,5 Tage Rehabilitation (ambulant) + 4,0 Tage ambulant insgesamt = 13,5 Tage ambulant
Prophylaxe der VTE bei elektivem Kniegelenksersatz	12,3 Tage = keine ambulanten Tage	14 Tage = 12,3 Tage Akut-KH + 19 Tage Rehabilitation, aber nur 14 Tage VTE-Prophylaxe	1,7 Therapietage im Mittel (50% ambulant: von Resttagen der VTE-Prophylaxe) von 19 Tagen Rehabilitation = 0,85 Tage ambulant	0 Tage Akut-KH + 0,85 Tage Rehabilitation (ambulant) + insgesamt = 0,85 Tage ambulant

*) Akut-KH = Krankenhaus, das elektiven Eingriff (Hüft – bzw. Kniegelenksersatz) direkt vornimmt

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) bei elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz

Indikation	Population GKV Anzahl der Fälle *	Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tagen	Erwartete Summe Patiententage GKV in Tagen *
Prophylaxe der VTE bei elektivem Hüftgelenksersatz	141.000	13,5 Tage	1.904.000
Prophylaxe der VTE bei elektivem Kniegelenksersatz	139.000	0,85 Tage	118.000
Prophylaxe der VTE bei elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz	280.000	7,22 Tage (gewichtet)	2.022.000

*) auf Tausend gerundet

In den folgenden beiden Tabellen erfolgt die Herleitung der Tagestherapiekosten der betrachteten Arzneimittel. Die Darstellung erfolgt analog zu [Tabelle 3-13](#) sowohl für die Apothekenverkaufspreise (AVP) als auch für den GKV-Preis (AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte). Da sich für die unterschiedlichen Packungsgrößen verschiedene Tagestherapiekosten ergeben, wurde für ein nach Verordnungszahlen gewichteter Durchschnitt gebildet ([Tabelle 3-14](#)).

Tabelle 3-19: Tagestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (je Packung) – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011

Produktbezeichnung	Reichweite (Tage)	Anbieter	Apothekenverkaufspreis (AVP) €	GKV*-Preis nach Rabatten €	Tagestherapiekosten AVP €	Tagestherapiekosten GKV* €
ELIQUIS 2,5 mg 10 Filmtabletten	5	BMS/ Pfizer	43,27	37,05	8,65	7,41
ELIQUIS 2,5 mg 20 Filmtabletten	10	BMS/ Pfizer	76,79	66,40	7,68	6,64
ELIQUIS 2,5 mg 60 Filmtabletten	30	BMS/ Pfizer	211,08	184,02	7,04	6,13
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 10 Fertigspritzen	10	Sanofi- Aventis	60,26	58,21	6,03	5,82
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 20 Fertigspritzen	20	Sanofi- Aventis	111,62	109,57	5,58	5,48
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 50 Fertigspritzen	50	Sanofi- Aventis	267,04	264,99	5,34	5,30

*) GKV-Preis = AVP

abzüglich Hersteller- und Apothekenabgabe nach SGB V §130 Abs. 1 und § 130a Abs. 1, 1a

Clexane: Keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a, da festbetrags geregelt;

Patienten-Zuzahlungen wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-20: Tagestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durchschnitt aller Verordnungen) – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011

Produktbezeichnung	Reichweite (Tage)	Anbieter	Gewichtung nach IMS DPM Q3/2011 Units in %	Gewichteter Preis AVP je Tag €	Gewichteter Preis GKV* je Tag €
ELIQUIS 2,5 mg 10 Filmtabletten	5	BMS/ Pfizer	23,23	7,70	6,66
ELIQUIS 2,5 mg 20 Filmtabletten	10	BMS/ Pfizer	45,45		
ELIQUIS 2,5 mg 60 Filmtabletten	30	BMS/ Pfizer	31,31		
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 10 Fertigspritzen	10	Sanofi- Aventis	70,81	5,88	5,71
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 20 Fertigspritzen	20	Sanofi- Aventis	23,93		
CLEXANE 40 mg 0,4 ml 50 Fertigspritzen	50	Sanofi- Aventis	5,26		

*) GKV-Preis = AVP abzüglich Hersteller- und Apothekenabgabe nach SGB V §130 Abs. 1 und § 130a Abs. 1, 1a
Clexane: Keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a, da festbetrags geregelt;

Patienten-Zuzahlungen wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-21 enthält schließlich die Arzneimittelkosten berechnet auf Basis der Apothekenabgabepreise und des GKV-Preises (AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte) bezogen auf die verschiedenen Behandlungsfälle jeweils einer Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperation.

Tabelle 3-21: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie je Behandlungsepisode – Basis Arzneimittelpreisverordnung 2011

Produktbezeichnung	Indikation	Behandlungstage pro Patient pro Behandlungsepisode in Tagen	Kosten je Behandlungsepisode (AVP, €)	GKV-Kosten* je Behandlungsepisode (€)
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Elektiver Hüftgelenkersatz	13,5 Tage	103,95	89,91
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Elektiver Kniegelenkersatz	0,85 Tage	6,55	5,66
CLEXANE 40 mg 0,4 ml Fertigspritzen	Elektiver Hüftgelenkersatz	13,5 Tage	79,38	77,09
CLEXANE 40 mg 0,4 ml Fertigspritzen	Elektiver Kniegelenkersatz	0,85 Tage	5,00	4,85

*) GKV-Preis = AVP abzüglich Hersteller- und Apothekenabgabe nach SGB V §130 Abs. 1 und § 130a Abs. 1, 1a
Clexane: Keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a, da festbetrags geregelt;

Patienten-Zuzahlungen wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden **Tabelle 3-22** an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr [#]
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz	Keine	Keine	Keine
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz	Thrombozytenbestimmung	9 Bestimmungen - 5 stationär, - 4 ambulant	9 Bestimmungen - 5 stationär, - 4 ambulant
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz	Keine	Keine	Keine
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz	Thrombozytenbestimmung	4 Bestimmungen - 3 stationär - 1 ambulant	4 Bestimmungen - 3 stationär - 1 ambulant

*) Der in Kapitel 3.2.4 dargestellte Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus diesem Grund wird in dieser Tabelle bei der Darstellung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt Bezug auf alle 141.000 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und alle 139.000 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation Bezug genommen.

[#]) die Anzahl von einer Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperation pro Patient und Jahr ist hier vorausgesetzt, damit sind die notwendigen GKV-Leistungen je Episode (=je Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation) und pro Jahr identisch

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Der wesentliche Unterschied zwischen dem betrachteten Arzneimittel ELIQUIS und der Vergleichstherapie CLEXANE besteht in der routinemäßig erforderlichen Kontrolle der Thrombozytenzahl, die für Heparine und niedermolekulare Heparine durchzuführen ist.

Bei Heparinen besteht das Risiko der Entwicklung einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom immunallergischen Typ (HIT Typ II) (3). Da auch niedermolekulare Heparine diese HIT Typ II auslösen können, sollen auch bei der Therapie mit diesen Wirkstoffen Kontrollen der Thrombozytenzahl erfolgen. Entsprechend der Fachinformation von Clexane (Enoxaparin) ist eine regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenzahl empfohlen (2).

- vor Beginn der Enoxaparin-Gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Enoxaparin-Gabe und
- anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage.
- darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Enoxaparin-Gabe empfohlen.

Wie bereits in Kapitel 3.3.3 beschrieben, werden in Deutschland elektive Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen grundsätzlich stationär durchgeführt. Die Kosten einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe und ggf. begleitender Maßnahmen sind durch die DRG-Fallpauschalen abgedeckt.

Für die Versichertengemeinschaft der GKV entstehen im stationären Bereich durch die Verwendung neuer Antithrombotika keine zusätzlichen Kosten. Dies gilt jedoch nicht für die Tage der Therapie, an denen eine im stationären Bereich begonnene Therapie im ambulanten Sektor weitergeführt wird.

Bei elektivem Hüftgelenksersatz sind bei 35-tägigen VTE-Prophylaxedauer nach konservativer Schätzung gemäß Fachinformation mindestens 9 Kontrollen erforderlich: an den Tagen 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 35. Es wird aufgrund der Krankenhausverweildauer (siehe 3.3.5) davon ausgegangen, dass mindestens 4 Bestimmungen unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz sind bei 14-tägigen VTE-Prophylaxe nach konservativer Schätzung gemäß Fachinformation mindestens 4 Kontrollen erforderlich: an den Tagen 1, 5, 9, 14. Es wird davon ausgegangen, dass die letzte Bestimmung unter ambulanten Bedingungen durchgeführt wird.

Da für Apixaban aufgrund der Molekülstruktur des Wirkstoffes keine heparininduzierte Thrombozytopenie bzw. HIT Typ II auftreten kann, fallen die o.g. Leistungen für diese Therapie nicht an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Thrombozytenbestimmung (EBM-II 32037)	0,25 €(Q4 2011)
Konsiliarpauschale für Laborärzte (EBM-II 12210)	7,89 €(Q4 2011)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale. Allerdings verursachen zusätzliche Blutentnahmen für die GKV über die reine Laboruntersuchung hinausgehende Kosten. So können zusätzliche Besuche (Komplexpauschale) notwendig werden, die allerdings in Bezug auf die Häufigkeit und die entstehenden Kosten schwierig zu quantifizieren sind. Im für die GKV relevanten einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM-II) finden sich spezifisch für die reine Laborleistung die folgenden EBM-II-Ziffern EBM-II 12210 Konsiliarpauschale für Laborärzte 225 Punkte (14).

EBM-II 32037 Thrombozytenbestimmung 0,25 €

Weiterhin sind folgende Leistungen ggf. relevant:

EBM-II 01700 Grundpauschale Labormedizin 65 Punkte

EBM-II 01435 Fach-/Hausärztliche Bereitschaftspauschale 250 Punkte

Nimmt man als Orientierungspunktwert 3,5048 Cent/Punkt an (gültig für 2010, (15)), so ergeben sich für die EBM-II-Ziffer 12210: $225 \times 3,5048 \text{ Cent} = 7,89 \text{ Euro}$.

Unter Berücksichtigung, dass in der Realität bei der Abrechnung ambulanter Blutentnahmen eine Mischung aus deutlich höheren Komplexpauschalen und weiteren Einzelleistungen erfolgen wird, erscheint die Größenordnung der EBM 12210 ein angemessener Schätzer für die venöse Blutentnahme zu sein.

Insgesamt werden damit für eine Thrombozytenbestimmung 8,14 Euro (Summe aus venöser Blutentnahme repräsentiert durch EBM 12210 und die Laborleistung gemäß EBM 32037) als Kosten einer Laboruntersuchung zugrunde gelegt

Im weiteren Verlauf der Kostenberechnung wird im Rahmen eines konservativen Ansatzes zusätzlich davon ausgegangen, dass im ambulanten Bereich nur in 50% der Fälle die Thrombozytenbestimmungen tatsächlich durchgeführt werden.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Apixaban vs. Enoxaparin pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro*
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz	keine	0,00 €	0,00 €
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz	Thrombozytenbestimmung: 2* (0,25 €+ 7,89 €)	16,28 € ambulant	2.295.000 ambulant
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz	keine	0,00 €	0,00 €
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz	Thrombozytenbestimmung: ½* (0,25 €+ 7,89 €)	4,07 € ambulant	566.000 ambulant
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Gesamt: Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	keine	0,00 €	0,00 €
CLEXANE 40 mg	Gesamt: Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	Thrombozytenbestimmung	16,28 € ambulant Hüfte 4,07 € ambulant Knie	2.861.000 € ambulant

*) Angaben gerundet auf ganze Tausend €

Der in Kapitel 3.2.4 dargestellte Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus diesem Grund wird in [Tabelle 3-24](#) bei der Darstellung der Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt Bezug auf alle 141.000 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und alle 139.000 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation Bezug genommen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in [Tabelle 3-25](#) die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten [3.3.1](#) bis [3.3.4](#) entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt

3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz: Arzneimittelkosten	89,91	12.677.310
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz: Arzneimittelkosten	5,66	786.740
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz: Gesamte GKV-Kosten	48,09[#]	13.464.050
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz: Arzneimittelkosten	77,09	10.869.690
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz: Zusätzliche GKV-Leistung Bestimmung der Thrombozytenzahl	16,28	2.295.480
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz: Arzneimittelkosten	4,85	674.150
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz: Zusätzliche GKV-Leistung Bestimmung der Thrombozytenzahl	4,07	565.730
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz: Gesamte GKV-Kosten	51,44[#]	14.405.050
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

[#]) errechnet über die Jahrestherapiekosten aller Patienten mit Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen geteilt durch 280.000 Patienten

*) Der in Kapitel 3.2.4 dargestellte Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus diesem Grund wird in Tabelle 3-25 bei der Darstellung der Kosten für die Patientengruppe insgesamt Bezug auf alle 141.000 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und alle 139.000 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation Bezug genommen.

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wird angenommen, dass für jeden Patienten pro Jahr maximal eine Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation durchgeführt wird. Bei den Jahrestherapiekosten handelt es sich demnach um die Kosten eines Behandlungsfalles bzw. eines Behandlungsepisode.

Die in [Tabelle 3-25](#) dargestellten Jahrestherapiekosten enthalten diejenigen Kosten die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs der Arzneimittel gemäß der Fachinformation regelhaft anfallen. Damit folgt die Darstellung den Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erstellung eines Nutzendossiers im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V.

Darüber hinaus sind aus Sicht des Herstellers weitere Kostenfaktoren zu berücksichtigen, die für die GKV relevant sind. Der Kostenvergleich der betrachteten Therapien aus Sicht der GKV sollte auch die Kosten berücksichtigen, die als Folge von Versagen der Therapie (hier: Versagen der Prophylaxe im Sinne einer aufgetretenen VTE) oder als Folge von Nebenwirkungen / unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch entsprechend notwendige medizinische Leistungen anfallen. Aus diesem Grund wird im Folgenden auf diejenigen Kostenfaktoren eingegangen, die zwar nicht der derzeitigen Auslegung der Arzneimittel-Nutzenverordnung des BMG durch den G-BA im Hinblick auf den Begriff „Kosten im Rahmen der Anwendung gemäß Fachinformation“ entsprechen, die sich aber aus Sicht des Herstellers durchaus unmittelbar auf die Anwendung der Arzneimittel kausal in Bezug setzen lassen.

Die wesentlichen Unterschiede zwischen der Therapie mit ELIQUIS und der zweckmäßigen Vergleichstherapie CLEXANE werden zunächst in [Tabelle 3-26](#) dargestellt. Eine Kostenzuweisung kann nachfolgend für die unterschiedlichen Häufigkeiten der Endpunkte „Schwere VTE“ und „HIT-Typ II“ vorgenommen werden.

Tabelle 3-26: Unterschiedliche VTE-Prophylaxeregime und Outcomes unter ELIQUIS (Apixaban) und CLEXANE (Enoxaparin) auf Basis der Fachinformation

	Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen	
Arzneimittel–Handelsname Wirkstoff	ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Clexane 40 mg
Applikationsart	Oral	Subkutan
Applikationsform	Filmtablette	Fertigspritze
Applikationshäufigkeit	2x täglich	1x täglich
Notwendigkeit der Thrombozytenkontrolle	Nein	Ja, regelmäßig während der gesamten VTE-Prophylaxe gemäß Fachinformation
Beginn der VTE-Prophylaxe	Postoperativ, 12-24 Std. nach Operationsende	Präoperativ, 12 Std. vor Operation
<u>Schwere VTE:</u> Inzidenzen in klin. Studien: Hüftgelenksersatzoperationen Kniegelenksersatzoperationen	Ja 0,45% 1,09%	Ja 1,14% 2,17%
Heparin-induzierte Thrombozytopenie ± Komplikationen	Nein	Ja, sehr selten (siehe Fachinformation)
Injektionsbedingte Nebenwirkungen	Nein	Ja, Nadelstichverletzungen (Patient /Pflegepersonal), Injektionshäma- tome und Komplikationen (Patient)

Zusätzliche Kosten durch Behandlung von VTE

Auf Basis der zu bewertenden Studien ergaben sich für Apixaban gegenüber Enoxaparin in den Studien zur elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzchirurgie statistisch signifikante Wirksamkeitsergebnisse hinsichtlich des Auftretens von schweren VTE-Ereignissen und Gesamtmortalität. Die Inzidenzen schwerer VTE unter Enoxaparin weisen dabei eine hohe Übereinstimmung mit einer aktuellen Versorgungsstudie auf, die die GKV-Routinedaten von über 14.000 Patienten mit Hüft- und Kniegelenkendoprothetik untersucht haben (16). Dabei kam es bei Patienten mit Hüftgelenksersatz aufgrund von Komplikationen in 1,5% der Fälle zu einer stationären Behandlung und bei 2,02% der Fälle bei Patienten mit Kniegelenksersatz (16).

Tabelle 3-27: Verhinderung schwerer VTE als Wirksamkeitsendpunkt bei elektivem Hüft- und Knie (Apixaban vs. Enoxaparin)

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert
Schwere VTE/VTE-bezogener Tod						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	-0,69%	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	-1,08%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,40 (0,19- 0,83)**		p=0,011	0,50 (0,26-0,97)		p=0,037

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

Dabei können die Ergebnisse aus ADVANCE 2 und ADVANCE 3 als für den deutschen Versorgungsalltag valide angesehen werden, wie eine aktuelle Versorgungsstudie zeigt. Es traten nach Kniegelenkersatzoperationen in 1,9% proximale Thrombosen und in 1,0% proximale Thrombosen nach Hüftgelenkersatzoperationen auf (17).

Es wird davon ausgegangen, dass eine tiefe Beinvenenthrombose zumindest zu einer temporären Re-Hospitalisierung führt. Ausweislich des aktuellen Fallpauschalenkatalogs (7) gibt es für die DRG F63B *Venöse Thromboembolie ohne Komplikationen* einen Erlös von 1.845,00 € (unter Annahme eines Basisfallwerts von 3.000€ bei einer Bewertungsrelation von 0,615 für die DRG F63B). Die Kosten für einen Todesfall wurden mit „0 €“ angesetzt, was angesichts der häufig vorher noch erfolgenden klinischen Maßnahmen und ggf. erfolgenden Todesfalleistungen der Krankenkassen ebenfalls als konservativ gelten kann.

Auch unterschiedliche Kosten aus dem numerisch unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil – insbesondere bei den Blutungen- werden aus Gründen der Vereinfachung nicht berücksichtigt, was tendenziell zu einer zu konservativen Schätzung zu Ungunsten von Apixaban führt (siehe auch Modul 4, Kapitel 4.1).

Die Behandlung einer nachgewiesenen Thrombose wird leitliniengerecht für 3 Monate durchgeführt (18); (19).

Die Zusammenfassung der Kostenberechnungen für VTE wird in [Tabelle 3-28](#) dargestellt.

Tabelle 3-28: Behandlungskosten für aufgetretene VTE-Ereignisse unter Apixaban vs. Enoxaparin trotz VTE-Prophylaxe

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Inzidenz schwerer VTE-Ereignisse	Kosten für VTE-Behandlung (auf Tausend gerundet)
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz	0,45%	0,45% *141.000 *1.845 € = 1.171.000 €
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz	1,09%	1,09% *139.000 *1.845 € = 2.795.000 €
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz	1,14%	1,14% *141.000 *1.845 € = 2.966.000 €
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz	2,17%	2,17% *139.000 *1.845 € = 5.565.000 €
Gesamtkosten für VTE-Behandlung nach VTE Prophylaxe bei Annahme von jeweils 100% Marktanteil:			
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten			3.966.000 €
CLEXANE 40 mg			8.531.000 €

Zusätzliche Kosten durch das Auftreten einer HIT Typ II

Die HIT Typ II wird ausgelöst durch eine Komplexbildung von Heparin und Plättchenfaktor 4 mit nachfolgender Antikörperbildung vom IgG-Typ. Diese HIT Typ II ist ein medizinischer Notfall und erfordert das sofortige Absetzen des Heparins und die Einleitung einer effektiven HIT-Therapie. Zur frühzeitigen Erkennung einer HIT Typ II ist eine regelmäßige Thrombozytenbestimmung notwendig, die den für das Krankheitsbild charakteristischen Abfall der Thrombozytenwerte frühzeitig erfasst. Daher ist die regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenwerte für alle Heparine einschließlich der niedermolekularen Heparine wie z.B. Enoxaparin in der Fachinformation explizit vorgeschrieben.

Die HIT Typ II ist gekennzeichnet durch eine Hyperkoagulabilität und einem hohen Thrombose-risiko (38-78%) und Lungenembolierisiko (40%). Die HIT Typ II ist häufig mit Hautnekrosen verbunden und weist ein 10-20%iges Mortalitätsrisiko auf (20); (21).

In einem aktuellen Review werden die Inzidenzen einer HIT Typ II auf Basis der ICD-10 Codes berichtet (20); (21). So lagen die Anzahl der Patienten mit HIT Typ II Nebendiagnose D69.53 in Deutschland bei 8.585 Fällen. Die Kosten für die Behandlung eine HIT Typ II umfassen die Kosten für Diagnose, Therapie, Komplikationen und ambulante Nachbetreuung und werden für das Jahr 2005 aus der Krankenhausperspektive mit 9.008 € pro Behandlungsfall beziffert. Für Patienten mit HIT und zusätzlichen thromboembolischen Komplikationen lag der Durchschnittsfall bei 11.804 € und für Patienten mit HIT ohne thromboembolische Komplikationen bei 7.841 € Insgesamt führt die Komplikation HIT Typ II zu Behandlungs-

kosten von ca. 6,8 Mio. € in Deutschland bei Patienten bei elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen (20); (21).

Eine Meta-Analyse (22) ergab ein HIT Typ II-Inzidenz von 0,2% [95% KI; 0,1-0,4%]. Auf Basis dieser Studienergebnisse wird bei elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen von einer HIT Typ II-Inzidenz von 0,2 % ausgegangen. Unter der Annahme von etwa 280.000 elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen ergibt sich damit eine Anzahl von 560 HIT Typ II Fällen in der betrachteten Zielpopulation.

Eine Darstellung der Kosten für HIT Typ II wird in [Tabelle 3-29](#) vorgenommen.

Tabelle 3-29: Behandlungskosten für HIT Typ II unter Apixaban vs. Enoxaparin

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Inzidenz einer HIT Typ II Anzahl der Fälle	Kosten für VTE-Behandlung (auf Tausend gerundet)
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektiven Hüft bzw. Kniegelenksersatz	0%	0 *9.008 € (HIT Typ II-Durchschnittskosten) = 0 €
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektiven Hüft bzw. Kniegelenksersatz	0,2% KI 95% [0,1 -0,4%] <u>Anzahl Fälle:</u> 560	560 *9.008 € (HIT Typ II-Durchschnittskosten) = 5.044.000 €
Gesamtkosten für HIT Typ II-Behandlung nach VTE Prophylaxe bei Annahme von jeweils 100% Marktanteil:			
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten			0 €
CLEXANE 40 mg			5.044.000 €

Zusammenfassung der Kostenberechnungen

Eine Zusammenfassung der hergeleiteten Kostenfaktoren zeigt [Tabelle 3-30](#).

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (inklusive Kosten für schwere VTE und HIT-Typ II) – Marktpotential

Parameter	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	ELIQUIS 2,5 mg (auf Tausend gerundet, €)*	CLEXANE 40 mg (auf Tausend gerundet, €)*	Differenz
Arzneimittel-Kosten im ambulanten Bereich	Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	13.464.000	11.544.000	1.920.000
Thrombozytenbestimmung im ambulanten Bereich	Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	0	2.861.000	-2.861.000
Kosten für die VTE-Behandlung	Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	3.966.000	8.531.000	-4.565.000
Kosten für HIT Typ II-Behandlung	Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	0	5.044.000	-5.044.000
Gesamtkosten	Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatz	17.430.000	27.980.000	-10.550.000

*) jeweils 100% der Indikation

Insgesamt ergibt sich ein Einsparpotential für GKV-Kosten von ca. 10,6 Mio. € zugunsten von ELIQUIS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Indikationsgebiet der elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen:

Während die Jahrestherapiekosten für Arzneimittel – unter der Annahme, dass alle Patienten mit Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen mit der jeweiligen Therapie behandelt werden – für ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten mit ca. 13,5 Mio. € gegenüber ca. 11,5 Mio. € etwa 17% höher liegen, können durch den Wegfall der Thrombozytenbestimmungen unter ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten etwa 2,9 Mio. € eingespart werden. Durch die geringere Thromboembolierate unter ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten können Behandlungskosten in Höhe von ca. 4,6 Mio. € eingespart werden. Die Vermeidung einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom Typ II führt zu weiteren Einsparungen in Höhe von ca. 5,0 Mio. € pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind.

Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu den erwarteten Versorgungsanteilen von ELIQUIS

Die bisher in den vorigen Kapiteln beschriebenen Kostenberechnungen (wie z.B. [Tabelle 3-25](#)) beziehen sich auf die theoretische Situation, dass alle zur Zielpopulation gehörenden Patienten entweder mit der betrachteten (ELIQUIS) oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CLEXANE) behandelt würden.

Bei der Darstellung der zu erwartenden tatsächlichen Versorgungsanteile des betrachteten Arzneimittels ELIQUIS ist – wie bei jedem neuen Produkt, das in die Versorgung aufgenommen wird – grundsätzlich eine relativ große Unsicherheit hinsichtlich erwarteter und sich schließlich ergebender tatsächlicher Versorgungsanteile vorhanden. Dies liegt u.a. in Faktoren wie Akzeptanz des verordnenden Arztes, Akzeptanz des Patienten, Kostenregulierungen (z.B. Arzneimittelrichtgrößen) und Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften oder anderen Ärzteorganisationen etc. begründet.

Nicht zielführend für die Herleitung der tatsächlichen Versorgungsanteile ist, von der maximal möglichen Zielgruppengröße lediglich folgende Patientengruppen zu subtrahieren, die

- Kontraindikationen gegen das betrachtete Arzneimittel aufweisen oder
- wegen unerwünschter Ereignisse die Therapie abbrechen.

Auch die zusätzliche Berücksichtigung der Patientenpräferenz erscheint hier nicht umfassend, da die o.g. weiteren Faktoren nicht berücksichtigt werden und von der Größenordnung als bedeutender eingeschätzt werden. Für die Herleitung der Versorgungsanteile wird daher zunächst auf historisch verfügbare Daten einer zur Markteinführung von ELIQUIS ähnlichen Situation zurückgegriffen:

Der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban wurde 2008 unter dem Handelsnamen XARELTO in einer zu ELIQUIS identischen Indikation „zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ durch die Europäische Kommission zugelassen ([23](#)).

Im Jahr 2010 wurden gemäß Arzneiverordnungsreport 2011 insgesamt etwa 400.000 DDD des Arzneimittels XARELTO ambulant verordnet (24). Unter der beschriebenen Anzahl von etwa 2,0 Millionen Therapietagen (und damit erforderlichen DDD) (vgl. Tabelle 3-18) in der Zielpopulation von Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation ergibt sich ein Anteil von 20% für XARELTO unter der Annahme, dass alle Verordnungen in dieser Indikation erfolgten. Als realistische Annahme für einen prognostizierten zukünftigen Versorgungsanteil von ELIQUIS wird der gleiche Anteil von 20% angenommen.

An gleicher Stelle sei darauf verwiesen, dass der Arzneimittelverordnungsreport für die zweckmäßige Vergleichstherapie CLEXANE eine Anzahl von 84,4 Millionen DDD ausweist (24).

Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass CLEXANE über die in diesem Dossier betrachtete Zielpopulation hinaus in weiteren Indikationen (auch in z.T. verschiedenen Dosierungen) angewendet werden kann.

Darüber hinaus ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Einführung von ELIQUIS in die Versorgung nicht zu einer Ausweitung des Marktes führen wird, da das Indikationsgebiet klar und eindeutig begrenzt ist. Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe in der Klinik bei Hüft und Kniegelenksersatzoperationen ist evident und wird nahezu vollständig durchgeführt. Es ist eher davon auszugehen, dass von den bestehenden Marktteilnehmern (der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder anderen in der Indikation zugelassenen Arzneimitteln) Anteile von ELIQUIS übernommen werden.

Kontraindikationen

In der Fachinformation von ELIQUIS (1) sind folgende Gegenanzeigen bzw. Kontraindikationen deklariert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Klinisch relevante akute Blutung
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2)

In Bezug auf die oben geschätzten Versorgungsanteile erscheint die Anzahl von Patienten mit Kontraindikationen in der gesamten Population von Patienten mit elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen als relativ gering. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die diese Kontraindikationen aufweisen, den Versorgungsanteil von ELIQUIS nicht beeinflussen.

Therapieabbrüche

Aus den klinischen Studien ADVANCE 2 und ADVANCE 3 lassen sich Raten zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen entnehmen (siehe Modul 4 Kapitel 4.1). Die Abbruchraten liegen für ELIQUIS nach elektiver Hüftgelenksersatzoperation bei 3,40% und bei elektiver Kniegelenksersatzoperation bei 2,66% (25); (26). Die Abbruchraten liegen numerisch etwas niedriger als bei der Vergleichstherapie CLEXANE, der Unterschied ist nicht signifikant. Ein Einfluss auf die oben geschätzten Versorgungsanteile mit ELIQUIS wird als gering eingeschätzt.

Zur Differenzierung von ambulant und stationärer Versorgung

Für die Anteile stationärer und ambulanter Versorgung wird auf Kapitel 3.3 verwiesen. Hier werden nur lediglich 2,0 Millionen Tagesdosen einer VTE-Prophylaxe nach ambulanter Verordnung berechnet. Berechnet man eine Prophylaxedauer von 35 Tagen bei 141.000 elektiven Hüftgelenksersatzoperationen und entsprechend von 14 Tagen bei 139.000 Kniegelenksersatzoperationen gelangt man zu der Anzahl von 6,9 Millionen erforderlichen Tagesdosen pro Jahr. Damit entfallen unter den in Kapitel 3.3 getroffenen Annahmen lediglich ca. 29% der VTE-Prophylaxe auf den ambulanten Bereich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben beschrieben wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zu erwartenden Versorgungsanteile von ELIQUIS ein Anteil von 20% Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt. Grundlage hierfür ist der aktuelle Anteil von Verordnungen im ambulanten Bereich für das Arzneimittel XARELTO (24). Die folgende Tabelle 3-31 zeigt die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die betrachtete Therapie ELIQUIS und die zweckmäßige Vergleichstherapie CLEXANE (analog zu der Darstellung in Tabelle 3-30).

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (insgesamt) – Marktanteil von 20%

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Anzahl Patienten	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (auf Tausend gerundet)*
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz: Arzneimittelkosten	89,91	28.200	2.535.000
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz: Arzneimittelkosten	5,66	27.800	157.000
ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten	Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz: Gesamte GKV-Kosten	n.a.	56.000	2.693.000
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz: Arzneimittelkosten	77,09	28.200	2.174.000
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz: Zusätzliche GKV-Leistung Bestimmung der Thrombozytenzahl	16,28	28.200	459.000
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz: Arzneimittelkosten	4,85	27.800	135.000
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz: Zusätzliche GKV-Leistung Bestimmung der Thrombozytenzahl	4,07	27.800	113.000
CLEXANE 40 mg	Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz: Gesamte GKV-Kosten	n.a.	56.000	2.881.000

*) alle Werte auf Tausend gerundet

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es Publikationen zur numerischen Darstellung der GKV relevanten Kosten für Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen zu identifizieren. Die entsprechenden, vorzugsweise öffentlich verfügbaren Quellen wurden in Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Dabei wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen wie dem statistischem Bundesamt und BQS zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten wie Daten von Einzel-Krankenkassen vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe falls notwendig gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen verfügbaren Datenquellen erfolgte.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste:

- (1) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5mg Filmtabletten. 2011.
- (2) Sanofi-Aventis. Fachinformation Clexane 20/40mg. www.roteliste.de.2010.
- (3) AWMF online. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinie Nr.003/001. 2009.
- (4) DIMDI. ATC Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben. 2011.
- (5) Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs.8 Satz5 SGB V; Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. 2011.
- (6) WHO. ATC/DDD Index 2011. 2011.
- (7) Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG Fallpauschalenkatalog 2011. 2011.

- (8) Lauer-Taxe. Eliquis. www.lauer-fischer.de .2011.
- (9) Lauer-Taxe. Clexane. www.lauer-fischer.de .2011.
- (10) Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Therapiestandards Hüft- und Knie-TEP - Leitlinie für die medizinische Rehabilitation der Rentenversicherung. 2010.
- (11) Barmer GEK Krankenhaus. Barmer GEK Report Krankenhaus 2010. 2010.
- (12) Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik der Deutschen Rentenversicherung Band 179. ISSN 1862-9962.2010.
- (13) Volke E. Rehabilitation der Hüft- und Knieendoprothesen in Deutschland. Hankowitz J, editor. 2011.
- (14) EBM 2011. Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2011. 2011.
- (15) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Regeln zur Honorarverteilung. Honorar. www.kbv.de/print/37903.html .2011.
- (16) Bowles D, Damm O, Greiner W. Gesundheitsbezogene Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten - Grenzen am Beispiel der Prophylaxe venöser Thromboembolien in der Hüft- und Kniegelenkendoprothetik. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 16, 96-107.2010. Stuttgart, Thieme Verlag KG.
- (17) Musselmann Ch. Häufigkeit venöser Thromboembolien in der orthopädischen Rehabilitation nach Hüft- und Knieendoprothesenimplantation. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2009; 104(9):694-698.
- (18) AWMF online. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. 2010.
- (19) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):454S-545S.
- (20) Berger K, Schopohl D, Schöne A, Bauersachs R, Schramm W. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II in Zeiten des demographischen Wandels. Deutsches Ärzteblatt (eingereicht) 2011.
- (21) Schopohl D, Berger K, Schramm W. Heparin-induced thrombocytopenia type II in times of demographic changes - epidemiological and economic aspects in Germany. 2011.

- (22) Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106(8):2710-2715.
- (23) European Medicines Agency. EPAR Summary Xarelto. 2011.
- (24) Hein L. 15. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2011 - Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. 2011: 421-439.
- (25) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Advance 3 - Final clinical study report for study CV185035. 2009.
- (26) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Advance 2 - Final clinical study report for study CV185047. 2009.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis ELIQUIS ist 2,5mg, zweimal täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 12 bis 24 Stunden nach der Operation erfolgen. Ärzte sollten bei der Entscheidung über den Anwendungszeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters den möglichen Nutzen einer früheren Antikoagulation zur Prophylaxe venöser Thromboembolien gegen das Risiko post-operativer Blutungen abwägen.

Bei Patienten mit einer Hüftgelenksersatzoperation:

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32 bis 38 Tage.

Bei Patienten mit einer Kniegelenksersatzoperation:

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10 bis 14 Tage.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen müssen Patienten, die mit ELIQUIS behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden. Es wird empfohlen, es bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Dazu zählen angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, aktive ulzerierende gastrointestinale Erkrankungen,

bakterielle Endokarditis, Thrombozytopenien, Thrombozytenfunktionsstörungen, hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, schwere unkontrollierte Hypertonie sowie vor kurzem erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder an den Augen. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit ELIQUIS abgebrochen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $<15\text{ml/ min}$ oder für Patienten unter Dialyse vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Begrenzte klinische Daten bei Patienten mit schwerer (Kreatinin-Clearance $15 - 29\text{ml/ min}$) Nierenfunktionsstörung deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban in dieser Patientenpopulation erhöht ist. Daher sollte Apixaban allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei diesen Patienten aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, die ELIQUIS zusammen mit Acetylsalicylsäure erhalten, liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Kombination sollte aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

ELIQUIS ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit erhöhten Leberenzymen $\text{ALT/ AST} > 2 \times \text{ULN}$ oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte ELIQUIS bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Der ALT-Wert sollte im Rahmen der präoperativen Untersuchungen routinemäßig gemessen werden.

Wechselwirkung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp)

Die Anwendung von ELIQUIS wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren, wie Azol- Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir), erhalten.

Diese Arzneimittel können die Apixaban-Exposition in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban-Exposition erhöhen (z.B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das 2-Fache oder stärker erhöhen.

Wechselwirkung mit Induktoren von CYP-3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von ELIQUIS mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50% führen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp sollte daher mit entsprechender Vorsicht erfolgen.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), einschließlich Acetylsalicylsäure, behandelt werden. Die gleichzeitige Einnahme anderer Thrombozytenaggregationshemmer oder anderer Antithrombotika mit ELIQUIS wird nicht empfohlen.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe gegen thromboembolische Komplikationen ein Risiko für ein Epiduraloder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Das Risiko für solche Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder die gleichzeitige Anwendung von anderen, auf die Hämostase wirkenden Arzneimitteln erhöht werden. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen mindestens 5 Stunden vor der ersten Dosis von ELIQUIS entfernt werden. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunktion erhöht werden. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuraxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit

Antikoagulantien behandelt werden sollen oder Patienten, die Antikoagulantien zur Vermeidung einer Thrombose erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.

Es gibt keine klinische Erfahrung bei der Anwendung von Apixaban mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern. Falls eine Notwendigkeit besteht und basierend auf pharmakokinetischen Daten, sollte zwischen der letzten Dosis Apixaban und der Katheterentfernung ein Zeitraum von 20 – 30 Stunden (d.h. $2 \times$ Halbwertszeit) liegen und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von Apixaban kann frühestens 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters erfolgen. Wie bei allen neuen Antikoagulanzen ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

Operationen nach Hüftfraktur

Apixaban wurde nicht in klinischen Studien zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben, untersucht. Daher wird die Anwendung von Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Laborparameter

Gerinnungstests (z.B. PT, INR und aPTT) werden wie erwartet durch den Wirkmechanismus von Apixaban beeinflusst. Die bei diesen Gerinnungstests beobachteten Veränderungen bei der erwarteten therapeutischen Dosis sind gering und zeigen einen hohen Grad an Variabilität.

Informationen über sonstige Bestandteile ELIQUIS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose- Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 2-Fache und der mittleren C_{max} um das 1,6-Fache. Die Anwendung von ELIQUIS wird bei Patienten mit gleichzeitiger systemischer Therapie mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp, wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) nicht empfohlen. Bei Wirkstoffen mit mäßiger Hemmwirkung auf die beiden Eliminationswege von Apixaban, CYP3A4 und/oder P-gp, ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentrationen von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. So führte Diltiazem (360mg einmal täglich), das als mäßiger CYP3A4- und als

schwacher P-gp-Inhibitor gilt, zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,4-Fache und zu einer Erhöhung der C_{max} um das 1,3-Fache. Naproxen (500 mg, Einzeldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP-3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,5-Fache bzw. zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} um das 1,6-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit weniger starken Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Verminderung der mittleren Apixaban-AUC um 54% und der mittleren Apixaban-C_{max} um 42 %. Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit anderen starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann ebenfalls zu reduzierten Plasmakonzentrationen von Apixaban führen. Während der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Wirkstoffen ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, dennoch sollten starke CYP3A4- und P-gp-Induktoren mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Antikoagulanzen

Nach gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin (40mg als Einzeldosis) mit Apixaban (5 mg als Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet. Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist bei Patienten, die gleichzeitig andere Antikoagulanzen erhalten, Vorsicht geboten.

Thrombozytenaggregationshemmer und NSARs

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und 325mg Acetylsalicylsäure einmal täglich wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit Clopidogrel (75mg einmal täglich) oder mit der Kombination von Clopidogrel 75mg und Acetylsalicylsäure 162 mg einmal täglich in Phase I-Studien zeigte sich keine relevante Erhöhung/Änderung der Blutungszeit, Thrombozytenaggregation oder Gerinnungstests (PT, INR und aPTT) im Vergleich zu einer Anwendung von Thrombozytenhemmern ohne Apixaban.

Naproxen (500 mg), ein Inhibitor von P-gp, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,5-Fache und der C_{max} um das 1,6-Fache. Entsprechende Erhöhungen bei Gerinnungstests wurden für Apixaban beobachtet. Es wurden keine veränderte Auswirkung von Naproxen auf die Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregation und keine klinisch relevante Erhöhung der Blutungszeit nach gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Naproxen beobachtet.

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. ELIQUIS sollte bei gleichzeitiger Gabe von NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure) mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen. In einer klinischen Studie an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde ein signifikanter Anstieg des Blutungsrisikos bei einer Dreifachkombination von Apixaban, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel berichtet. Wirkstoffe, die zu schweren Blutungen führen können, werden nicht zur gleichzeitigen Gabe mit ELIQUIS empfohlen, z.B. unfraktionierte Heparine und Heparinderivate (einschließlich niedermolekularer Heparine (LMWH)), Faktor Xa-inhibierende Oligosaccharide (z.B. Fondaparinux), direkte Thrombin II Inhibitoren (z.B. Desirudin), Thrombolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Thienopyridine (z.B. Clopidogrel), Dipyridamol, Dextran, Sulfinpyrazon, Vitamin K-Antagonisten und andere orale Antikoagulantien.

Andere Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Atenolol oder Famotidin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von 10mg Apixaban und 100mg Atenolol hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Apixaban. Nach der gleichzeitigen Gabe der beiden Arzneimittel war die AUC bzw. die Cmax von Apixaban um 15% bzw. um 18% niedriger als bei alleiniger Verabreichung. Die Gabe von 10mg Apixaban gemeinsam mit 40 mg Famotidin hatte keinen Einfluss auf die AUC oder die Cmax von Apixaban.

Wirkung von Apixaban auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien mit Apixaban zeigten bei Konzentrationen, die signifikant höher sind als die bei Patienten beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen, keine Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP-2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu $20 \mu M$. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Apixaban die metabolische Elimination von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, verändert. Apixaban ist kein signifikanter Inhibitor von P-gp.

In Studien bei gesunden Probanden bewirkte Apixaban keine wesentliche Änderung der Pharmakokinetik von Digoxin, Naproxen oder Atenolol, wie nachstehend beschrieben.

Digoxin: Die gleichzeitige Gabe von Apixaban (20 mg einmal täglich) und Digoxin (0,25mg einmal täglich), einem Substrat von P-gp, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die Cmax von Digoxin. Folglich hemmt Apixaban nicht den P-gp vermittelten Substrattransport.

Naproxen: Die gleichzeitige Gabe von Einzeldosen von Apixaban (10 mg) und Naproxen (500mg), einem häufig eingesetzten NSAR, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die C_{max} von Naproxen.

Atenolol: Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von Apixaban (10 mg) und Atenolol (100mg), einem häufig eingesetzten Betablocker, bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Atenolol (für den gesamten Abschnitt) (1).

Die Studien zu Wechselwirkungen von ELIQUIS mit Nahrungsmitteln haben keine klinisch signifikante Interaktion gezeigt. Die Einnahme von ELIQUIS ist somit unabhängig von der Nahrungsaufnahme (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Aufgrund der für beide relevanten Studien gefundenen konsistenten Ergebnisse für den Zusatznutzen bei Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation ist belegt, dass der gefundene Zusatznutzen für alle Patienten besteht, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen (siehe Modul 4, Kapitel 4.3.1.3.2). Konsequenterweise bestehen somit auch keine unterschiedlichen Anforderungen für verschiedene Subgruppen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für ELIQUIS ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten (1); (2). Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sei auf das folgende Kapitel 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Aufgrund der für beide relevanten Studien gefundenen konsistenten Ergebnisse für den Zusatznutzen bei Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation ist belegt, dass der gefundene Zusatznutzen für alle Patienten besteht, die aufgrund der Indikationsstellung einer

VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen (siehe Modul 4, Kapitel 4.3.1.3.2). Konsequenterweise bestehen somit auch keine unterschiedlichen Anforderungen für verschiedene Subgruppen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Apixaban zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch (on-label-use) zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen. Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht [\(2\)](#):

Tabelle 3-32: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für ELIQUIS

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Blutungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive einer verblindeten Adjudizierung der Blutungskomplikationen in den pivotalen klinischen Prüfungen	<p>Das Risiko für Blutungen wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation mit einer expliziten Darstellung der zu treffenden Maßnahmen versehen, die zur Vermeidung von Blutungen und von zu treffenden Maßnahmen, die im Fall des Auftretens einer Blutungskomplikation zu ergreifen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zur Anwendung von Apixaban in Hochrisikogruppen, wie ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Abschnitt 4.2 • Kontraindikation für Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind in Abschnitt 4.3 • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Hinweis auf Vorsicht bei der Anwendung bei älteren Patienten, die Apixaban zusammen mit Acetylsalicylsäure erhalten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Information zu Wechselwirkungen mit anderen die Gerinnung beeinflussenden Arzneimitteln in Abschnitt 4.5 der Fachinformation • Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation
Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive ergänzender Erhebung von die Leber betreffenden Ereignissen. Ad hoc Kontakt mit Berichtenden von schwerwiegenden die Leber betreffenden Ereignissen	<p>Beschreibung des Auftretens erhöhter Leberwerte in der Produktinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information zu Patienten mit erhöhten Leberenzymen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation

Tabelle 3-2 Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für ELIQUIS (Fortsetzung)

Potenzielle Risiken: Keine		
Fehlende Information		
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive Überwachung des Ausgangs der Schwangerschaft	Darstellung der Behandlungsempfehlungen während der Schwangerschaft und der Stillzeit in der Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation, dass keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vorliegen
Nicht-kaukasische und nicht-asiatische ethnische Gruppen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Es liegen nur wenige klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Apixaban bei nicht-kaukasischen und nicht-asiatischen Patienten aus Studien zur Thromboembolieprophylaxe vor. Eine Risiko-minimierende Maßnahme ist nicht erforderlich.
Einsatz bei Kindern	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz und weitere Informationen durch Pädiatrisches Untersuchungsprogramm (PIP)	Beschreibung der Indikation in der Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung der Beschränkung der Anwendung auf Erwachsene wird in Abschnitt 4.1 der Fachinformation beschrieben • Hinweis auf fehlende Daten zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren in Abschnitt 4.2 der Fachinformation
Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Beschreibung der Risiken bei schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Gegenanzeigen und Warnhinweise <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation • Gegenanzeigen für Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation

Potenzielle Risiken: Keine		
Fehlende Information		
Potentieller Off-Label-Use	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz und Durchführung einer Studie zur Verwendung von Apixaban in der Praxis („Drug utilization study“)	Darstellung der Indikation in der Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Zielpopulation von Patienten Abschnitt 4.1 der Fachinformation • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation

Der Antragsteller hat sich verpflichtet, die Daten aktueller Anwendungen des Arzneimittels (z. B. Anzahlen von Patienten mit verschiedenen zugrunde liegenden kardialen Grunderkrankungen in den Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern) vorzulegen, sobald diese verfügbar sind, gemeinsam mit einer Zusammenfassung relevanter Daten zur Sicherheit in dieser Population im Risk Management Plan. Der Risk Management Plan soll aktualisiert werden, sobald diese Informationen zur Verfügung stehen.

Fünf Fälle eines Guillain-Barre-Syndroms wurden berichtet. Die Bewertung dieser Fälle ergab keinen Zusammenhang mit der gegebenen Medikation. Der Antragsteller für die Zulassung hat sich verpflichtet, Fälle von Guillain-Barre-Syndrom engmaschig zu beobachten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Aufgrund der für beide relevanten Studien gefundenen konsistenten Ergebnisse für den Zusatznutzen bei Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation ist belegt, dass der gefundene Zusatznutzen für alle Patienten besteht, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen (siehe Modul 4, Kapitel 4.3.1.3.2). Konsequenterweise bestehen somit auch keine unterschiedlichen Anforderungen für verschiedene Subgruppen

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die medizinischen Fachgesellschaften haben in ihre aktuellen Leitlinie als Qualitätsziele bei der Prophylaxe der venösen Thromboembolie definiert (3).

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

Die Ergebnisqualität der VTE-Prophylaxe kann nur über die Erfassung und Dokumentation der Rate von VTE-Ereignissen und der Rate von unerwünschten Therapieeffekten abgebildet werden. Für den stationären Bereich wird die Erfassung der Rate postoperativer Lungenembolien und tiefer Venenthrombosen unter dem Aspekt der Patientensicherheit empfohlen. Zu berücksichtigen ist, dass der Rückgriff auf Routinedaten zu einer Unterschätzung der Zahl tatsächlich eingetretener VTE-Komplikationen führen kann, da in der Regel nur symptomatische Ereignisse erfasst werden (3). Es besteht jedoch eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler TVT, asymptomatischer proximaler TVT, symptomatischer TVT und symptomatischer Lungenembolie (3); (4). Zur Erfassung der Umsetzung der Leitlinienempfehlung und zur Vereinheitlichung der Dokumentation werden Qualitätsindikationen vorgeschlagen, die im zu bewertenden Indikationsgebiet wie folgt lauten:

Hüftgelenksendoprothetik und hüftgelenksnahe Frakturen

Leitlinienempfehlung

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

Qualitätsziel

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

Qualitätsindikator

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

Kniegelenksendoprothetik und kniegelenksnahe Frakturen

Leitlinienempfehlung

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

Qualitätsziel

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

Qualitätsindikator

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

Den Anforderungen der aktuellen Leitlinie der medizinischen Fachgesellschaften wird Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet im Besonderen gerecht, da die Empfehlungen konsistent mit den Empfehlungen der Fachinformation sind und Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenrelevante Vorteile bei der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen aufweist und mit dem Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie aufgrund der Molekülgröße nicht zu rechnen ist. Das Auftreten von Blutungskomplikationen ist unter Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbar.

Sowohl in der Fachinformation als auch im EPAR zu ELIQUIS finden sich keine gesonderten Hinweise zum Absetzen der Therapie. Das kann dadurch erklärt werden, dass „die Gesamt-Clearance von ELIQUIS etwa 3,3 l/h und die Halbwertszeit rund 12 Stunden [beträgt]. [...] Es ist kein Antidot für ELIQUIS verfügbar. Im Falle von Blutungskomplikationen muss die Behandlung abgebrochen und die Ursache der Blutung bestimmt werden“ (1); (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Aufgrund der für beide relevanten Studien gefundenen konsistenten Ergebnisse für den Zusatznutzen bei Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation ist belegt, dass der gefundene Zusatznutzen für alle Patienten besteht, die aufgrund der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen (siehe

Modul 4, Kapitel 4.3.1.3.2). Konsequenterweise bestehen somit auch keine unterschiedlichen Anforderungen für verschiedene Subgruppen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es Angaben zur Darstellung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von ELIQUIS zu identifizieren. Die entsprechenden, vorzugsweise öffentlich verfügbaren Quellen wurden in Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Dabei wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Dokumente wie Fachinformationen und Risikomanagement-Plänen zu Dokumenten mit empfehlendem Charakter wie Leitlinien vorgegangen. Die verwendete S3 Leitlinie zur Prophylaxe der VTE wurde direkt von der Internetseite der AWMF heruntergeladen. Da S3 Leitlinien anerkannt sind und der höchsten Qualitäts- und Entwicklungsstufe von Leitlinien entsprechend, wurden diese für den vorliegenden Abschnitt 3.4 verwendet. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe gefüllt, falls notwendig. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen verfügbaren Datenquellen erfolgte.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste:

- (1) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5mg Filmtabletten. 2011.
- (2) European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Eliquis. 2011.
- (3) AWMF online. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinie Nr.003/001. 2009.
- (4) Rosfors S, Persson LM, Larfars G, Lapidus LJ. A follow-up study of the fate of small asymptomatic deep venous thromboses. *Thromb J* 2010; 8:4.