

# Beschluss

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

Vom 20. Juni 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 18.07.2013 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apixaban in dem Anwendungsgebiet „Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ gemäß den Beschlüssen vom 7. Juni 2012 und 6. September 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

**Apixaban**

Beschluss vom: 20. Juni 2013

In Kraft getreten am:

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

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 19. November 2012):**

Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$ II).

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie****Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vitamin-K-Antagonisten**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie (VKA-Population)<sup>1</sup>

	Effektschätzer [95 %-KI] Apixaban vs. Warfarin	Ergebnisanteil Apixaban vs. Warfarin Absolute Risikoreduktion (ARR)	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	HR 0,89 [0,80; 1,00]	6,6 % vs. 7,4 % (ARR = 0,8 %)	p = 0,047
<b>Morbidität</b>			
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	HR 0,79 [0,65; 0,95]	2,2 % vs. 2,8 % (ARR = 0,6 %)	p = 0,012
Schlaganfall (ischämisch, oder unbekannter Ursache)	HR 0,92 [0,74; 1,13]	1,8 % vs. 1,9 %	p = 0,422
Schlaganfall (ischämisch)	HR 1,02 [0,81; 1,29]	1,5 % vs. 1,5 %	p = 0,871
Schlaganfall (hämorrhagisch)	HR 0,51 [0,35; 0,75]	0,4 % vs. 0,9 % (ARR = 0,5 %)	p < 0,001
Schlaganfall (unbekannter Ursache)	HR 0,65 [0,33; 1,28]	0,2 % vs. 0,2 %	p = 0,212
Schlaganfall (zur Behinderung führend)	HR 0,84 [0,58; 1,20]	0,6 % vs. 0,7 %	p = 0,338
Systemische Embolien	HR 0,87 [0,44; 1,75]	0,2 % vs. 0,2 %	p = 0,702
Myokardinfarkt	HR 0,88 [0,66; 1,17]	1,0 % vs. 1,1 %	p = 0,372

TIA	RR 1,29 [0,91; 1,84]	0,8 % vs. 0,6 %	p = 0,176
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen			
größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen (kombinierter Endpunkt: Nebenwirkungen)	HR 0,68 [0,61; 0,753]	6,8 % vs. 9,7 % (ARR = 2,9 %)	p < 0,001
<i>Region: Europa<sup>2</sup></i>	<i>HR 0,74 [0,62; 0,88]</i>	<i>5,9 % vs. 7,8 % (ARR = 1,9 %)</i>	k.A.
größere Blutungen	HR 0,69 [0,60; 0,80]	3,6 % vs. 5,1 % (ARR = 1,5 %)	p < 0,001
Intrakranielle größere Blutungen	HR 0,42 [0,30; 0,58]	0,6 % vs. 1,4 % (ARR = 0,8 %)	p < 0,001
größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal)	HR 0,79 [0,68; 0,93]	3,0 % vs. 3,8 % (ARR = 0,8 %)	p = 0,004
klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 0,70 [0,60; 0,804]	3,5 % vs. 4,9 % (ARR = 1,4 %)	p < 0,001
Gesamtrate UE <sup>3</sup>	HR 0,959 [0,928; 0,991]	78,4 % vs. 79,2 % (ARR = 0,8 %)	k.A.
Gesamtrate SUE <sup>3</sup>	HR 0,968 [0,919; 1,02]	31,1 % vs. 31,6 %	k.A.
Therapieabbrüche wegen UE <sup>3</sup>	HR 0,910 [0,799; 1,036]	4,8 % vs. 5,2 %	k.A.
Therapieabbrüche wegen SUE <sup>3</sup>	HR 0,806 [0,684; 0,949]	2,9 % vs. 3,5 % (ARR = 0,6 %)	k.A.
Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität (kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen)	HR 0,85 [0,78; 0,92]	11,1 % vs. 12,9 % (ARR = 1,8 %)	p < 0,001

<sup>1</sup>Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG (Tab.10 und 26)

<sup>2</sup>bewertungsrelevante Subgruppenergebnisse

<sup>3</sup>Ergebnisse aus der schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH

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

Anzahl: ca. 926 000 bis 1 093 000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eliquis® (Wirkstoff: Apixaban) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2013): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind, sind von der Zulassung nicht umfasst. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002148/WC500136575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf)

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

## 4. Therapiekosten

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist				
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2 x 5 mg	100	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist			
Phenprocoumon	0,75 mg – 4,5 mg <sup>4</sup>	100	91,25 – 547,5
Warfarin	2,5 mg – 10 mg <sup>4</sup>	100	182,5 – 730

<sup>4</sup>Mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis <sup>5</sup> )	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	177,05 €	175,00 € [2,05 € <sup>6</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist		
Phenprocoumon	17,84 € <sup>7</sup>	15,23 € [2,05 € <sup>6</sup> ; 0,56 € <sup>8</sup> ]
Warfarin	17,84 € <sup>7</sup>	15,79 € [2,05 € <sup>6</sup> ]

<sup>5</sup> jeweils größte Packung

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>7</sup> Festbetrag

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten / Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)	Bestimmung der Thromboplastinzeit  - aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 - 4 Wochen	13 - 17	7,80 € - 10,20 €

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban	1 277,50 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vitamin-K-Antagonisten	36,70 € - 125,45 € (Warfarin)
(Warfarin, Phenprocoumon)	21,70 € - 93,58 € (Phenprocoumon)

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Juni 2013 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken