

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 20. Juni 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel und seiner therapeutischen Bedeutung. Hierzu gehören gemäß § 3 Nr. 2 AM-NutzenV auch Arzneimittel, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht worden sind und die nach dem 1. Januar 2011 ein neues Anwendungsgebiet erhalten haben. Ein neues Anwendungsgebiet ist nach § 2 Absatz 2 AM-NutzenV ein Anwendungsgebiet, für das nach § 29 Absatz 3 Nummer 3 des Arzneimittelgesetzes eine neue Zulassung erteilt wird oder das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Apixaban wurde am 15. Juni 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten –Taxe (Lauer- Taxe) gelistet.

Am 19. November 2012 hat Apixaban die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Dezember 2012, innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der

Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Apixaban mit dem neuen Anwendungsgebiet

„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 ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet für Apixaban (Eliquis[®]) gemäß Fachinformation:

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 ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung vom 19.03.2012 übermittelten Anwendungsgebietes:

„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind" ist:

A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind:

Vitamin-K-Antagonisten

B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind:

Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung

Das zum damaligen Zeitpunkt angegebene Anwendungsgebiet weicht von der Zulassungsentscheidung der EMA und der Formulierung der erteilten Zulassung ab. Die Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ ist in dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen. Die EMA hat infolge dieser Einschätzung diese Patientengruppe nicht in dem zugelassenen Anwendungsgebiet eingeschlossen¹.

Der Wirkstoff Apixaban ist damit entgegen dem vom pharmazeutischen Unternehmer beantragten und vom G-BA beratenen Anwendungsgebiet nicht für die Behandlung von Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind, zugelassen.

Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe (B) ist daher für den vorliegenden Beschluss nicht relevant und entfällt.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51;81]

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten sind grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Phenprocoumon, Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran, Dipyridamol/ASS, Ticlopidin, Clopidogrel (Monotherapie und in Kombination mit ASS), ASS

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure sind für die oben genannte Indikation in Deutschland in den Dosierungen von 50 mg bis 250 mg zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen vor:

Neben den Beschlüssen für Arzneimittelanwendungen, in denen ein patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt worden ist, ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass die Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht dagegen sprechen.

Es liegen Beschlüsse des G-BA zu Clopidogrel als Monotherapie (Beschluss vom 18. September 2009) und in der Kombinationstherapie mit ASS (Beschluss vom 16. Dezember 2010) über eine Verordnungseinschränkung (AM-RL, Anlage III, Nr. 21, 21a) sowie eine Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem geplanten Verordnungs Ausschluss für Dipyridamol/ASS (Beschluss vom 16.06.2011), (AM-RL, Anlage III, Nr. 53) vor.

zu 4. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung übermittelten Anwendungsgebietes hat der G-BA festgelegt, dass die Patientengruppe, für die Vitamin K – Antagonisten für die Behandlung infrage kommen, zu unterscheiden ist, von der Patientengruppe, für die eine Therapie mit Vitamin K- Antagonisten ungeeignet ist.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage wird die vorhandene Datenlage zu Dabigatran, Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Medikamenten für dieses Anwendungsgebiet vor. Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung Dipyridamol/Acetylsalicylsäure gibt es keinen Beleg dafür, dass die Mortalität reduziert wird. Zudem stehen einem Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und

nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt gegenüber. Demnach werden die oben genannte Wirkstoffe (Dabigatran, Rivaroxaban, Dipyridamol/Acetylsalicylsäure) nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Der Wirkstoff Clopidogrel wurde aufgrund der Verordnungseinschränkungen durch die AM-RL, Anlage III nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die beste Evidenz liegt nach Einschätzung des G-BA für Vitamin-K-Antagonisten vor. Für die im Anwendungsgebiet beschriebenen Patienten stellen Vitamin-K-Antagonisten die Standardtherapie dar. Folglich werden anhand der vorliegenden Evidenz für Vitamin-K-Antagonisten diese Wirkstoffe als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen.

zu 5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Vitamin-K-Antagonisten“ werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind (ARISTOTLE-Studie; n=18.201) herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet:

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 ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) liegt für Apixaban ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.

Das Verzerrungspotenzial der ARISTOTLE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-

Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range [TTR]) der einzelnen Länder in der ARISTOTLE-Studie lagen zwischen 46 % und 80 %².

Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern als zentrenspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.

Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.

Eine weitere mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt bezüglich einer Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen für eine Heraufstufung der Aussagesicherheit einer einzelnen Studie von einem Hinweis auf einen Beleg zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vor.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) für die VKA-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Endpunktübergreifende Aspekte

Das Ziel einer antithrombotischen Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist die Verhinderung von embolischen/thrombotischen Ereignissen wie Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei möglichst weitgehender Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von schweren Blutungsereignissen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zur ARISTOTLE-Studie in Abhängigkeit vom Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 bis 3,0 (TTR) zeigten sich Interaktionen für einige der betrachteten Endpunkte (z. B. $p = 0,021$ für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Es ist davon auszugehen, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR)

² Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166-2176

die Studienergebnisse beeinflusst. Die EMA stellt fest, dass die TTR einen maßgeblichen Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin war geringer bzw. ging ganz verloren in Situationen, in denen der INR-Wert gut eingestellt war³.

Aufgrund der besonderen Bedeutung der INR-Einstellung für die Ereignisraten im Warfarin-Arm berücksichtigt der G-BA die TTR bei der Betrachtung der Größe der Effekte der einzelnen Endpunkte und der klinischen Relevanz der Effekte, da die positiven Effekte für Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Zentren mit guter INR-Einstellung minimiert werden bzw. ganz verloren gehen.

Im Versorgungskontext in Deutschland wird im Mittel ein erheblich besserer Wert der INR-Einstellung bei den betroffenen Patienten angenommen, als in der überwiegenden Zahl der Studienzentren in der ARISTOTLE-Studie. Der Median der INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2-3 (TTR) lag für Deutschland in der ARISTOTLE-Studie im Warfarin-Arm bei über 70 % (die medianen TTR-Werte der einzelnen Länder lagen zwischen 46 % und 80 %) ⁴, der Median über die gesamte Studienpopulation im Warfarin-Arm lag bei 66,0 % ⁵.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Der statistisch signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,047 wird von der EMA als borderline-Signifikanz bezeichnet. Es liegt ein Hazard-Ratio von 0,89 [KI 0,80; 1,00], [Ergebnisanteil 6,6 % vs. 7,4%] mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,8 % vor. Es wurde keine Überlegenheit von Apixaban in den Einzelkomponenten kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität gezeigt.

In Studienzentren, in denen eine hohe TTR erreicht wurde, waren die Effekte schwächer ausgeprägt bzw. verloren. In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,81 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 1,04 (TTRc >= 72,2 %) im 4. Quartil. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor⁶.

Kombinierter Endpunkt (primärer Endpunkt): Schlaganfall und systemische Embolien (Symptomatik)

Hinsichtlich des primären Endpunktes lag für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein signifikantes Ergebnis mit einem HR von 0,79 (KI 95% 0,66; 0,95) vor.

³European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78]

⁴Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011. [Stellungnahme der AkdÄ]
Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176; 02.05.2013

⁵European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.32]

⁶ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78] [Tab. E6]

In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,78 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 0,81 (TTRc \geq 72,2%) des 4. Quartils. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor⁷.

In der ARISTOTLE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle als systemische Embolien auf, so dass zu erwarten ist, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird.

Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (Symptomatik)

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor (HR 0,79 [KI 0,65; 0,95], ARR 0,6% [Ergebnisanteil 2,2 % vs. 2,8%]. Der Unterschied zugunsten von Apixaban war im Wesentlichen durch die geringere Rate hämorrhagischer Schlaganfälle bedingt (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %) Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %).

Hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle sowie Schlaganfälle unbekannter Ursache lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Für den Endpunkt zu Behinderung führender Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin (HR=0,84; 95%-KI [0,58; 1,20]).

Weitere Endpunkte: Systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA (Symptomatik)

Für die jeweiligen Endpunkte systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA liegen kein statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARISTOTLE nicht erhoben. Es lagen daher keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

Blutungsereignisse (Nebenwirkungen)

Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant, und dies galt entsprechend auch für den kombinierten Endpunkt aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen (6,8 % vs. 9,7 %; ARR 2,9 % HR 0,68 [0,61; 0,75]).

In der Gesamtbewertung verblieb beim kombinierten Blutungsendpunkt hinsichtlich relevanter Effektmodifikation ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p = 0,029$) durch das Merkmal geografische Region. Solche Blutungsereignisse traten in allen Regionen unter Behandlung mit Warfarin häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban. Das Ergebnis war für alle Regionen statistisch signifikant. Dabei war der Effekt in Asien/Pazifik am stärksten und in Nordamerika am schwächsten ausgeprägt. Der Effekt war in Europa (HR 0,74 [0,62;

⁷European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.34 Tab.E6]

0,88]) etwas geringer ausgeprägt als in der Gesamtpopulation (HR 0,68 [0,61; 0,75]); 5,9 % vs. 7,8 %; ARR = 1,9 %).

Hinsichtlich größerer Blutungen zeigt sich, dass in Studienzentren in denen eine bessere INR Kontrolle vorhanden war für Apixaban numerisch günstigere Effekte vorliegen, gleichwohl die Effekte in diesen Zentren geringer sind als in Zentren mit einer schlechten INR Kontrolle.

In Zentren, unterteilt in Quartile der INR-Werte, liegen signifikante Unterschiede nur für die Zentren vor, in denen die INR-Kontrolle unterhalb des Median lag (INR-Kontrolle < 1. Quartil [HR 0,44 (KI 95%: 0,27 – 0,72); INR-Kontrolle \geq 1. Quartil bis < Median [HR 0,60 (KI 95%: 0,47 – 0,76)]. Es liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor für Zentren, in denen die INR-Kontrolle oberhalb des Median lag (INR-Kontrolle \geq Median bis < 3. Quartil [HR 0,87 (KI 95%: 0,70 – 1,08; INR-Kontrolle \geq 3. Quartil [HR 0,70 (KI 95%: 0,48 – 1,03)]⁸.

Zu bedenken ist, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „größeren Blutungen“ (intrakraniell und extrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte bestand.

Für größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Apixaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,79 vor (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %; HR 0,79 [0,68; 0,93]).

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse

Für die Rate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ergab sich in der um die Blutungsereignisse bereinigte Auswertung aus der Stellungnahme von BMS⁹ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (HR = 0,96 [95%-KI 0,93; 0,99]; 78,4 % vs. 79,2 %; ARR = 0,8%), während es für die SUE (HR = 0,97 [95%-KI 0,92 bis 1,02]) und Abbrüchen wegen UE (HR = 0,91 [95%-KI 0,80 bis 1,04]) keine Unterschiede gab. Für die Therapieabbrüche wegen SUE lag ein signifikanter Vorteil für Apixaban mit einem HR von 0,806 (ARR = 0,6 %) vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Apixaban zeigt eine gering ausgeprägte Verbesserung der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin (HR 0,89 [95 %-KI 0,80; 1,00]; ARR 0,8 %) sowie eine ebenfalls gering ausgeprägte Verringerung von hämorrhagischen Schlaganfällen (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %), Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %). Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Größere

⁸ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012; [S. 54 Tab S3 und S. 67]

⁹ schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH

Blutungen (intrakraniell und extrakraniell) (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) [HR 0,79 [0,68; 0,93] (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %) sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.

Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen kritisch zu hinterfragen, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Apixaban im Vergleich mit Warfarin in der ARISTOTLE-Studie zum Teil nicht mehr vorhanden, zum Teil in ihrer Effektgröße deutlich niedriger. Damit ist davon auszugehen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Endpunkte im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch deutlich verringertes Ausmaß hat. Der Median der Güte der INR-Einstellung lag für Deutschland in der Studie deutlich über dem Median der Gesamtstudienpopulation.

Auch die EMA geht in ihrem Bewertungsbericht davon aus, dass in Zentren mit guter Einstellung der VKA-Therapie die Effekte geringer ausgeprägt sind bzw. ganz verloren gehen, gegenüber den beobachteten Effekten in der Gesamtstudienpopulation.

Zusammengenommen weist Apixaban in der Gesamtstudie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistische Vorteile bei der Beeinflussung von Krankheitsereignissen auf, die – für sich genommen – aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung als schwerwiegende Symptome (Schlaganfall) und schwerwiegende Nebenwirkungen (Blutungen) i.S.v. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV bewertet werden können. Dies gilt im Ausgangspunkt auch für die Beeinflussung der Gesamtmortalität unter dem Gesichtspunkt der Verlängerung der Lebensdauer. Diese statistischen Vorteile gehen bei guter Einstellung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings verloren. Die in der Gesamtstudie geringen absoluten Risikoreduktionen für die Gesamtmortalität und für die Verringerung schwerwiegender Symptome sowie schwerwiegender Nebenwirkungen erreichen damit jedoch nicht ein relevantes oder bedeutsames Ausmaß, das entsprechend der AM-NutzenV für einen beträchtlichen Zusatznutzen erforderlich wäre. Vielmehr bewegen sie sich in einem Bereich, den der G-BA als mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam bewertet. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte werden unter Berücksichtigung ihres Schweregrades gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA als eine moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens bewertet und damit als einen geringen Zusatznutzen.

Die Bewertung der Patientengruppe „Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind“ entfällt, da wie unter dem Abschnitt 2.1 „zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt diese Patientengruppe nicht von der Zulassung von Apixaban umfasst ist.

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

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

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 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: 19.04.2013): 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 (siehe CHMP assessment report Eliquis, 20.09.2012, Seite 5, 51, 81).

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2013). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen. Laut Fachinformation von Apixaban sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt eine kontinuierlich tägliche Einnahme.

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage: Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2013)

Soweit die Arzneimittel festbetrags geregelt sind, wird auf den Festbetrag als Berechnungsgrundlage abgestellt.

Verbrauch:

Im Beschluss werden die Minimal-/Maximaldosierungen laut Fachinformation¹⁰ abgebildet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

¹⁰Für den Wirkstoff Phenprocoumon wurde auf die Fachinformation von Phenprogamma®; Stand 09/2011 abgestellt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) ist es notwendig, dass eine regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt wird. In der Praxis wird der TPZ als INR-Wert überwiegend aus dem Plasma bestimmt. Daher wurde für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die GOP 32113 herangezogen. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale.

Gemäß Fachinformation erfolgt die INR-Messung bei stabil eingestellten Patienten alle 3 - 4 Wochen. Die Berechnung der Kosten wird daher als Spanne angegeben.

Die Rechenoperationen wurden mit gerundeten Zahlen hinsichtlich der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr durchgeführt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA hat mit Schreiben vom 3. Januar 2012 eingegangen am 6. Februar 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 19. März 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Februar 2012 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Apixaban (neues Anwendungsgebiet) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Mai 2013 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. März 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2013 21. Mai 2013 4. Juni 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken