

# 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 19. Februar 2015

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. 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 28. Juli 2014 hat Apixaban die Zulassung für ein weiteres 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 25. August 2014, 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 Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des Addendums zur Nutzenbewertung hinsichtlich der Patientenzahlen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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

### Zugelassenes (neues) Anwendungsgebiet von Apixaban (Eliquis®) gemäß Fachinformation<sup>2</sup>:

Eliquis® ist angezeigt zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) ist:

- Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur (parallel einzuleitenden) Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen ist:

- Vitamin-K-Antagonisten.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Eliquis® 5 mg Filmtabletten Stand Juli 2014

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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 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.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind einzelne Wirkstoffe/ Wirkstoffklassen nur für einen Teil des gesamten Indikationsgebietes von Apixaban zugelassen, weshalb in eine initiale Behandlungsphase und in eine (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe untergliedert wird. So sind beispielsweise niedermolekulare Heparine vorwiegend zur Therapie akuter tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) zugelassen und kommen somit nicht zur kontinuierlichen Langzeittherapie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE in Frage. Prinzipiell sind für das Therapiegebiet folgende Wirkstoffe und Wirkstoffklassen zugelassen: unfraktionierte Heparine, Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine, Fondaparinux (Heparinderivate), Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) sowie Rivaroxaban und Dabigatran. Es ist zu berücksichtigen, dass einzelne Vertreter der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine ggf. nur für Teilgebiete des zu betrachtenden Anwendungsgebietes zugelassen sind.

zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3.

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 keine zu berücksichtigenden Beschlüsse für das zu bewertende Anwendungsgebiet vor.

zu 4.

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 und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet vor.

Aufgrund des erhöhten Risikos von Heparin-induzierten Thrombozytopenien vom allergischen Typ (HIT-II) bei Anwendung von unfraktionierten Heparinen werden diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nieder-molekulare Heparine und Vitamin-K-Antagonisten werden aufgrund des umfangreichen direkt vergleichenden Evidenzkörpers für diese Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden niedermolekulare Heparine nur für die initiale Behandlungsphase gemäß Zulassung eingesetzt. Die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten wird parallel, gemäß Fachinformation, eingeleitet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten, für die eine Behandlung mit Apixaban in Frage kommt, einer medikamentösen Antikoagulation bedürfen.

Insbesondere für die Behandlungsdauer von länger als 6 Monaten, wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist. Für diese Patienten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten in Frage.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem dargestellt, dass nach Abschluss einer 6-monatigen antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.

Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben.

Von einer separaten Betrachtung dieser Patientenpopulation wird deshalb abgesehen.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate)

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

Für die Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate) liegt für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE und parallel einzuleitenden Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der AMPLIFY-Studie (CV185056) heran. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische (358 Zentren) Phase III-Studie in die 2691 Patienten in den Apixaban-Arm und 2704 Patienten in den Vergleichs-Arm randomisiert wurden. In der AMPLIFY-Studie wurde Apixaban gemäß der deutschen Zulassung (7 Tage 2 x tgl. 10 mg, anschließend 2 x tgl. 5 mg bis zu 6 Monate) und im Vergleichsarm Enoxaparin (1 mg/kg jede 12 h bis  $INR \geq 2$ ) über einen Zeitraum von  $\geq 5$  Tage und anschließend Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) über 6 Monate verabreicht. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 30 Tage. In die Studie wurden Patienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE eingeschlossen, die mit einem unprovokiertem oder provoziertem Indexereignis bekannte oder erworbene Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwiesen (z. B. andauernde Immobilität). Patienten, die aufgrund transienter Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufwiesen und dementsprechend eine Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten bedurft hätten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Das Anwendungsgebiet von Apixaban „zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“ umfasst sowohl eine Behandlungsphase als auch eine Prophylaxe – Phase. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Apixaban, sofern eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung mit 2 x täglich Eliquis 5 mg oder einem anderen Antikoagulant, mit einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg fortzusetzen oder zu initiieren.

Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban von der Therapiephase bis zu 6 Monaten dahingehend unterscheiden, dass die Dosierung nach 6 Monaten Behandlung anzupassen ist (von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg). Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten. Deshalb wird unter b) die Therapiesituation der prolongierten Sekundärprophylaxe separat bewertet.

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

Mit der AMPLIFY-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie hoher Qualität und niedrigem Verzerrungspotential mit

insgesamt 5395 randomisierten Patienten vor. Da in der Studie AMPLIFY keine Patienten eingeschlossen wurden, die ein geringeres Risiko für rezidivierende TVT und LE aufwiesen, bestehen Unsicherheiten hinsichtlich auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Patientenpopulation, die von der Studien Population umfasst ist. Aussagen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren, die einer Behandlung mit Apixaban von weniger als 6 Monaten bedürfen können aus den vorgelegten Daten nicht unmittelbar hergeleitet werden.

Zudem zeigten sich relevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Body-Mass-Index für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE sowie den kombinierten Endpunkt „symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“, was die Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation weiter einschränkt.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte. Aufgrund dessen wird hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen. Ein Beleg für einen Zusatznutzen lässt sich aus der vorgelegten Studie nicht ableiten.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

### **Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der AMPLIFY-Studie als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erfasst. Todesfälle wurden durch ein zentrales Komitee<sup>3</sup> adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier neben der Gesamtmortalität (alle Todesursachen) Auswertungen für kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingten Tod dar. Separate Auswertungen für tödliche TVT und tödliche LE liegen nicht vor.

Für die Nutzenbewertung wird nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen sondern die Gesamtmortalität relevant erachtet.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

### **Morbidität**

Der primäre Endpunkt der AMPLIFY-Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE-bedingtem Tod, wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wie auch schon bei dem Endpunkt Mortalität beschrieben, ist für die Nutzenbewertung die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen vor.

---

<sup>3</sup> Independent Central Adjudication Committee

*Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität*

Dieser Wirksamkeitsendpunkt umfasst die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität (Todesfälle mit allen Ursachen).

Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, deshalb ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I<sup>4</sup> vor (Interaktionstest  $p = 0,072$ ). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.

Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion<sup>5</sup>. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m<sup>2</sup>; 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>; 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>; < 35 kg/m<sup>2</sup>) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht ( $\leq 60$  kg,  $> 60 - < 100$  kg,  $\geq 100$  kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.

Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.

*Symptomatische nicht tödliche TVT*

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest  $p = 0,164$ ). Die Effektmodifikation für das Merkmal BMI wird aus oben bereits diskutierten Gründen für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für symptomatische nicht tödliche TVT ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

*Symptomatische nicht tödliche LE*

Für symptomatische nicht tödliche LE liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest  $p = 0,005$ ) und weiterhin für die BMI Kategorie II (Interaktionstest  $p = 0,069$ ) vor. Die Effektmodifikation für das Merkmal BMI wird aus oben bereits diskutierten Gründen für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

---

<sup>4</sup> BMI (Body-Mass-Index) Kategorie I: BMI  $\leq 28$  kg/m<sup>2</sup>,  $> 28$  kg/m<sup>2</sup> -  $\leq 33$  kg/m<sup>2</sup>,  $> 33$  kg/m<sup>2</sup>

<sup>5</sup> Variation assessment report, 26 June 2014 S.68

Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für symptomatische nicht tödliche LE ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzenkategorie „Morbidität“ kein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in die Bewertung eingeschlossen.

Daten zu diesem Endpunkt wurden in der eingeschlossenen AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist für Apixaban nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

*UE*

Aufgrund der Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

*Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen*

Für den kombinierten Endpunkt schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin (4,3% vs. 9,7%).

Bei dem kombinierten Endpunkt überwiegt der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse dabei deutlich den Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb Aussagen zum kombinierten Endpunkt keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Bewertung der Einzelkomponenten „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und „schwere Blutungen“ liefert.

Dieser Endpunkt wird deshalb für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.

*Schwere Blutungen,*

Schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren Kriterien definiert waren: einem Hämoglobinabfall  $\geq 2$  g/dL, Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat, Blutungen, welche in einem kritischen Organsystem auftraten oder Blutungen mit tödlichem Ausgang.

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin. Schwere Blutungen traten im Apixaban-Arm signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe. (0,6% vs. 1,8%; ARR 1,2 %; RR 0,31 [0,17; 0,55]).

Schwere Blutungen sind als schwerwiegende Nebenwirkung einzustufen. Jedoch handelt es sich bei der durch die Behandlung mit Apixaban erzielte absolute Risikoreduktion für diesen

Endpunkt von 1,2 % um eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.

Für die Vermeidung schwerer Blutungen wird ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.

#### *klinisch relevante nicht schwere Blutungen*

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die beispielsweise von einem oder mehreren Kriterien begleitet wurde: jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst, jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt, Nasenbluten (Epistaxis), Zahnfleischbluten, das spontan auftritt etc.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf (3,8 % vs. 8,0 %; ARR 4,2 %; RR 0,48 [0,38; 0,60]).

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen ergibt sich ein geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Da es sich um die Verringerung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt, wird für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für den Endpunkt SUE durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest  $p = 0,140$ ). So treten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Apixaban bei Patienten, die ausschließlich eine TVT aufwiesen, häufiger auf als unter Warfarin. (11,4% vs. 9,3 %; ARR -2,1 %; RR 1,22 [1,01; 1,49]). Für die Subgruppe mit dem Indexereignis LE (mit oder ohne TVT) zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis

Für den Endpunkt SUE ergibt sich somit ein größerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Da sich jedoch in der Gesamtschau der SUE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben, werden aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens gezogen. Eine getrennte Bewertung des Endpunktes SUE anhand des Merkmals Indexereignis wird nicht vorgenommen.

#### *Therapieabbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden durch Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

## **Fazit:**

Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.

### **b) Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen, für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist**

Für die Prophylaxe von rezidivierenden Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) bei Erwachsenen gilt der Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) als nicht belegt.

#### **Begründung:**

Für die Therapiesituation „Prophylaxe von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K – Antagonisten) zulassen.

Die Therapiesituation der „prolongierten Sekundärprophylaxe“ stellt einen Teil des Anwendungsgebietes von Apixaban „[...] zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ dar. Diese Therapiesituation kann somit von der Zulassung als umfasst angesehen werden.

Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung von der Therapiephase bis zu 6 Monaten aufgrund der Anpassung der Dosierung, von Apixaban von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg nach 6 Monaten Behandlung, abgrenzen.

Die Dosisreduktion auf 2 x täglich 2,5 mg wurde von der Zulassungsbehörde aufgrund eines vergleichbaren Wirkungsprofils jedoch vorhandener Sicherheitsbedenken gegenüber der Fortführung der Dosierung von 2 x täglich 5 mg festgesetzt. Entsprechend der Ausführungen

im EPAR, sollte eine Gabe von 2 x täglich 5 mg Apixaban nicht über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten hinausgehen<sup>6</sup>. Laut Fachinformation von Apixaban sollte deshalb die Gesamt-Therapiedauer nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.

Für eine prolongierte Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung) liegen Daten für Apixaban aus einer Placebo – kontrollierten Studie (AMPLIFY-Ext-Studie, CV185057) vor. Da aber davon ausgegangen wird, dass für die Patienten, die ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen, eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist, wurden für diese Therapiesituation Vitamin-K-Antagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Folglich sind die Ergebnisse der AMPLIFY-Ext-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Vitamin-K-Antagonisten - nicht relevant.

Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten.

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

## 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Apixaban (neues Anwendungsgebiet)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

Eliquis<sup>®</sup> wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten, die Apixaban voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt sowie einen Patientenausweis.

---

<sup>6</sup> Variation assessment report, EPAR Eliquis<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/002148/II/0014/G, S.69

Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit Apixaban (mindestens 3 Monate) angezeigt wäre, wurden in der AMPLIFY-Studie nicht untersucht. Es liegen keine Daten für diese Patientenpopulation vor.

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

Der G-BA sieht es als erforderlich an, auf das besondere Blutungsrisiko für Patienten mit einem geringen Körpergewicht (<60 kg) hinzuweisen, das in der Fachinformation von Eliquis® 5 mg aufgeführt ist.

Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban gemäß Fachinformation angezeigt sein. Zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung von Apixaban, ist die Begründung für die Fortführung der Therapie in der Arztdokumentation festzuhalten.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

##### Verbrauch:

Für die Therapiesituation a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen wird ein 6-monatiger Behandlungszeitraum bis zum empfohlenen Beginn einer indizierten prophylaktischen Therapie betrachtet. Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die ggf. auch eine kürzere Therapiedauer (mind. 3 Monate) infrage kommt, werden nicht gesondert dargestellt.

Für die Therapiesituation b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) wird in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, deshalb wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Apixaban beträgt die empfohlene orale Dosis zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE initial 2 x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2 x täglich 5 mg. Hier wird eine Behandlungsdauer von 6 Monaten angenommen. Hinsichtlich des Verbrauchs wurden die erforderliche Anzahl an Tabletten und der damit verbundene Verbrauch an ganzen Packungen für 6 Monate ermittelt. Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung beträgt 2 x täglich 2,5 mg.

In Bezug auf die Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der niedermolekularen Heparine wurde sich auf die Kostendarstellung von Enoxaparin beschränkt. Zur Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie wird Enoxaparin in einer Dosierung von 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht für mindestens 5 Tage zweimal täglich injiziert. Bei der Darstellung des Verbrauchs bleibt unberücksichtigt, dass die Anwendung von Enoxaparin so lange weitergeführt wird, bis ein INR-Wert von 2 bis 3 erreicht ist. Für die

Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>7</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für Warfarin wird empfohlen, die 5 mg -Therapie mit einer Anfangsdosis von ½ – 1 Tablette (2,5 – 5 mg) pro Tag zu beginnen. Ab dem dritten Behandlungstag ist in der Regel (in Abhängigkeit von der bestimmten Thromboplastinzeit) eine tägliche Dosis von einer ½ – 2 Tabletten (2,5 – 10 mg) ausreichend.

Für Phenprocoumon ist die empfohlene Dosis am 1. Behandlungstag 2 bis 3 Tabletten (entsprechend 6 bis 9 mg), am 2. Behandlungstag 2 Tabletten (entsprechend 6 mg), ab dem dritten Tag (in Abhängigkeit von der bestimmten Thromboplastinzeit) täglich ½ Tablette bis 1 ½ Tabletten (entsprechend 1,5 – 4,5 mg).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurden die erforderliche Anzahl an Tabletten und der damit verbundene Verbrauch an ganzen Packungen für 6 Monate ermittelt. Für die Langzeittherapie wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen und entsprechende Teilanbrüche berücksichtigt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

#### Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Sofern anwendbar, wurde bei der Berechnung der Therapiekosten jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Enoxaparin ist ein patentfreies Arzneimittel, welches der Festbetragsgruppenregelung für niedermolekulare Heparine unterliegt. Unter Anlegung der Kriterien, die der GKV-Spitzenverband auf der Grundlage des § 130a Abs. 3b Satz 4 i.V.m. Abs. 3a Satz 8 SGB V mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie in dem Leitfaden<sup>8</sup> zum Herstellerabschlag definiert hat, kann für Enoxaparin kein Abschlag i.S.d § 130a Abs. 3b SGB V in Ansatz gebracht werden. Bei Enoxaparin handelt es sich zwar um ein patentfreies Arzneimittel, jedoch befinden sich neben dem Originalpräparat Clexane® und Importarzneimitteln keine generischen Präparate auf dem deutschen Markt. Bei dieser

---

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermass e5239003139004.pdf?\_\_blob=publicationFile

<sup>8</sup> (http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rueckabwicklung\_generika\_abschlag/rueckabwicklung\_generika\_abschlag.jsp

Sachlage ist Clexane® nach den vorgenannten Kriterien als ein solitäres Fertigarzneimittel anzusehen, das keinem Generikawettbewerb unterliegt. Gleiches gilt für den Wirkstoff Warfarin (Originalpräparat Coumadin®)

#### 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.

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.

Bei der Anwendung von Enoxaparin sollen Kontrollen der Thrombozytenzahl 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 erfolgen.

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

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2013 eingegangen am 20. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 25. August 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. August 2014 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 26. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten hinsichtlich der Patientenzahlen beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Januar 2015 übermittelt.

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 10. Februar 2015 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Januar 2015 2. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken