

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS[®] Filmtabletten)

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

Modul 3 B

*Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen
Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-
valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder
mehreren Risikofaktoren.*

*Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet
sind.*

**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	4
Verzeichnis eigener Tabellen	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	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	64
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Sinusrhythmus und Vorhofflimmern – Ausbreitung der elektrischen Erregung im Herzen und EKG-Befund.....	12
Abbildung 3-2 Bibliographische Recherche in der Datenbank PubMed über OvidSP.....	37
Abbildung 3-3 Bibliographische Recherche in der Datenbank Embase über OvidSP	38
Abbildung 3-4 Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern	40

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: CHADS ₂ -Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos	16
Tabelle 3-B: Schlaganfallrisiko pro Jahr nach Abschätzung mittels des CHADS ₂ -Scores	16
Tabelle 3-C: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos	17
Tabelle 3-D: Jährliches Schlaganfallrisiko für Patienten mit Vorhofflimmern Abschätzung mittels des CHA ₂ DS ₂ -VASc-Scores	17
Tabelle 3-E: HAS-BLED-Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos	18
Tabelle 3-F: Prävalenzraten von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht	24
Tabelle 3-G: Inzidenzraten von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht	24
Tabelle 3-H: Geschätzte Anzahl von Männern und Frauen mit Vorhofflimmern in Deutschland im Alter von 55 Jahren und darüber in den nächsten 5 Jahren	26
Tabelle 3-I: Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern im Jahr 2011 ...	29
Tabelle 3-J: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-K: Geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren	34
Tabelle 3-L: Mittlere jährliche GKV-Kosten nach dem ersten Schlaganfall je Patient	59
Tabelle 3-M: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (insgesamt) – Marktanteil von 17%	62
Tabelle 3-N: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für ELIQUIS® Filmdoubletten	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFNET	German Atrial Fibrillation competence NETwork (Kompetenznetz Vorhofflimmern)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens
ASS	Acetylsalicylsäure
ATRIUM	Outpatient Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation
AUC	Area Under the Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHADS ₂	Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke (Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern)
C _{max}	Maximal erreichbare Konzentration
CSR	Clinical study report
CYP3A4	Cytochrom P-450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
ESPro	Erlangen Stroke Project
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
INR	International Normalized Ratio
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik – An-Institut der Hochschule Wismar
IU	International Unit
MOCA	Management and Outcomes in the Care of Atrial fibrillation in Germany
MOVE	MOrbitätsdaten von Vorhofflimmer-Patienten Evaluieren-Studie
NOAC	Novel oral anticoagulant
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika

NVAF	Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
NYHA	New York Heart Association
P-gp	P-Glykoprotein
SGB	Sozialgesetzbuch
TIA	transitorische ischämische Attacke
TK	Techniker Krankenkasse
TPZ	Thromboplastinzeit
ULN	Upper Limit of Normal
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht (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), die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind), sind VKA. Bei den VKA stehen sowohl Phenprocoumon als auch Warfarin gleichwertig als Vergleichstherapie zur Auswahl (1).

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).

Am 28. März 2012 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-005) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden. Der G-BA sah die Notwendigkeit, die Patientengruppe, für die VKA für die Behandlung infrage kommen, von der Patientengruppe, die ungeeignet sind für die Therapie mit VKA zu unterscheiden.

Für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind“ teilten die Vertreter des G-BA mit, dass die Experten im Unterausschuss Arzneimittel dem Vorschlag des Antragsstellers folgen und die VKA Phenprocoumon oder Warfarin als gleichwertige Alternativen die zweckmäßige Vergleichstherapie sind (1).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die vom Antragsteller vorgeschlagene und vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Da ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-005) stattgefunden hat und im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie erfolgt, war zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (1) 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).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-005 (10.05.2012). 2012.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Vorhofflimmern ist die in der erwachsenen Bevölkerung am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung und ein bedeutsamer Risikofaktor für Schlaganfall und andere thromboembolische Ereignisse (1).

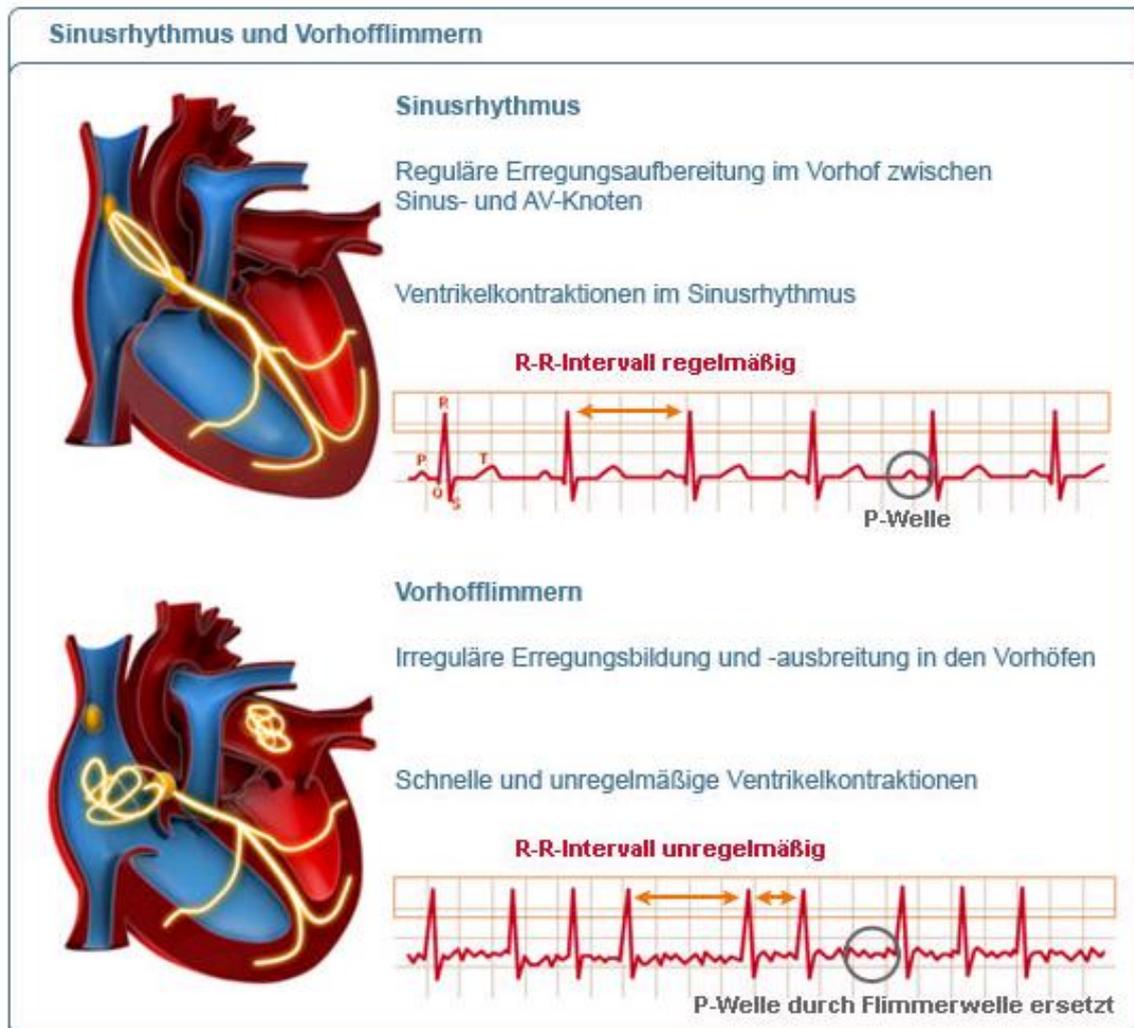
Die Aufgabe der Vorhöfe ist es, eine ausreichend hohe Befüllung der Herzkammern und somit des Herzschlagvolumens zu gewährleisten. Diese Aufgabe wird durch eine eigene Muskelkontraktion der Vorhöfe ausgeübt, die zeitlich kurz vor der Kontraktion der Herzkammern liegt, diese zusätzlich mit Blut befüllt und somit die Pumpfähigkeit des Herzens reguliert.

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um eine Störung im Erregungsleitungssystem des Herzens. Es handelt sich dabei um eine arrhythmische und chaotische elektrische Aktivität mit einer Frequenz von 350 bis 550 Vorhoferregungen pro Minute (2). Infolgedessen kommt es zu unregelmäßigen, unkoordinierten Kontraktionen der Vorhöfe.

Der Atrio-Ventrikular-Knoten, der die elektrische Verbindung von Herzvorhöfen und Herzkammern darstellt, leitet – neben dem für die Erzeugung des normalen Herzschlages notwendigen Sinusrhythmus – auch diese arrhythmischen Erregungen an die Herzkammern weiter. Auch dort kann es in Folge zu unregelmäßigen, unkoordinierten Kontraktionen und

letztlich zu einer mechanischen Dysfunktion kommen. Wegen der hohen Flimmerfrequenz in den Vorhöfen vermindert sich die Füllung der Herzkammern, weshalb das Schlagvolumen der Kammern deutlich abnimmt und eine linksventrikuläre Herzinsuffizienz oftmals assoziiert ist. Eine Herzinsuffizienz kann demnach eine Folge sein, aber auch eine mögliche Ursache darstellen (1).

Abbildung 3-1 Sinusrhythmus und Vorhofflimmern – Ausbreitung der elektrischen Erregung im Herzen und EKG-Befund



Quelle: <http://www.vhf-portal.de/VHF-Portal/Diagnose-Vorhofflimmern/Definition-Vorhofflimmern.htm?ID=106> (3)

Das Vorhofflimmern selbst führt unbehandelt in den meisten Fällen zu Anpassungsvorgängen der Vorhöfe (*atrial remodeling*), die ihrerseits Vorhofflimmern aufrecht erhalten können („Vorhofflimmern unterhält Vorhofflimmern“) (4), (5).

Klinische Symptomatik

Patienten mit Vorhofflimmern berichten häufig über Symptome wie Herzrasen, Herzklopfen, Leistungsschwäche, Unruhegefühl, Übelkeit, Druck auf der Brust, Schwindel und Luftnot (6). Diese Symptome belasten die Patienten und führen zu Beeinträchtigungen im täglichen Leben.

Die schwerwiegendste aus dieser Erkrankung erwachsende Komplikation ist das Auftreten eines Schlaganfalls und anderer thromboembolischer Ereignisse, für die bei den Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko besteht. Diese werden ausgelöst durch Thromben, die sich im linken Vorhof, vor allem dem linken Herzohr, infolge einer Stase im Blutfluss bilden. Lösen sich diese Thromben, können sie zu einem Gefäßverschluss und hierdurch zum Infarkt führen. Dies geschieht am häufigsten im Gehirn und wird als Schlaganfall bezeichnet.

Im Durchschnitt haben Patienten mit Vorhofflimmern ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall sowie eine entsprechend erhöhte Mortalität (7). Etwa ein Fünftel aller Schlaganfälle sind auf ein bestehendes Vorhofflimmern zurückzuführen (1).

Die Prävention dieser thromboembolischen Ereignisse und der damit zusammenhängenden Schlaganfälle ist ein daher zentraler Aspekt in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern.

Häufig, je nach Datenlage zwischen ca. einem Drittel und der Hälfte aller Patienten, führt allerdings ein bestehendes Vorhofflimmern zu keinen klinisch sichtbaren Symptomen und ist demnach asymptomatisch (8). Auch dieses „stumme“ Vorhofflimmern ist durch die möglichen assoziierten thromboembolischen Komplikationen relevant. Da das Vorhofflimmern in der Regel nicht diagnostiziert wird, also unentdeckt bleibt, wird in diesen Fällen keine konsequente Prävention vorgenommen. Ergebnisse einer neuen Studie zeigen in diesem Zusammenhang, dass Patienten mit Episoden von asymptomatischen Vorhofflimmern ein 2,5-fach höheres Schlaganfallrisiko haben als Patienten ohne entsprechendes Vorhofflimmern (9). Wie künftig mit diesen Erkenntnissen in der klinischen Praxis umgegangen wird, ist derzeit noch unklar.

Klassifikation des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern ist gekennzeichnet durch verschiedene Ausprägungs- und Verlaufsformen. Nach der Leitlinie der European Society of Cardiology 2010 werden folgende fünf Typen des Vorhofflimmerns unterschieden (1):

1. Vorhofflimmern als Erstdiagnose: unabhängig von weiteren Faktoren
2. Paroxysmales Vorhofflimmern: vorübergehende, selbständig remittierende Episoden von Vorhofflimmern. Rückkehr in den Sinusrhythmus meist innerhalb von 48 Stunden, spätestens nach sieben Tagen
3. Persistierendes Vorhofflimmern: nach sieben Tagen weiterhin bestehendes Vorhofflimmern, das spontan in den Sinusrhythmus zurückkehrt oder durch verschiedene therapeutische Maßnahmen (Kardioversion) behandelbar ist

4. Anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern: länger als ein Jahr bestehendes Vorhofflimmern, welches nicht spontan in den Sinusrhythmus umspringt, bei dem jedoch eine Kardioversion möglich ist
5. Permanentes Vorhofflimmern: Vorhofflimmern, bei welchem auch durch kardiovertierende Maßnahmen ein Sinusrhythmus nicht wieder hergestellt werden kann.

Ein Vorhofflimmern kann ohne erkennbare Ursache (*idiopathisch*) auftreten und ohne begleitende Grunderkrankung bestehen (*lone atrial fibrillation*). Die Mehrheit der Patienten mit Vorhofflimmern leidet jedoch zusätzlich an kardialen Begleiterkrankungen oder anderen Grunderkrankungen (1). Eine arterielle Hypertonie liegt bei der Mehrheit der Patienten (ca. 69%) mit Vorhofflimmern vor (10). Eine Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) Stadium II-IV) sowie Herzklappenerkrankungen werden jeweils bei etwa 30% der Patienten mit Vorhofflimmern diagnostiziert. Eine koronare Herzkrankheit besteht in über 25% des Patientenkollektivs; des Weiteren finden sich in 7% gehäuft Kardiomyopathien (10).

Als extrakardiale Grunderkrankungen können Übergewicht, endokrine Stoffwechselstörungen (Schilddrüsendysfunktion), Diabetes mellitus, eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz und Schlafapnoe auftreten (1).

Therapie des Vorhofflimmerns

Ziel in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern ist, die Symptome der Patienten so niedrig wie möglich zu halten und schwere, mit dem Vorhofflimmern assoziierte Folgekomplikationen zu verringern.

Die initiale Abklärung des Vorhofflimmerns, eventuell bestehender Begleitstörungen und eine Anamnese hinsichtlich der Vorerkrankungen ist essenziell, um die weitere Behandlung individualisiert auf den Patienten abstimmen zu können.

Um die Lebensqualität und Belastbarkeit von Patienten mit Vorhofflimmern zu verbessern, können zwei therapeutische Strategien verfolgt werden: die Rhythmuskontrolle und die Frequenzkontrolle. Die Rhythmuskontrolle bezeichnet die Rückführung eines bestehenden Vorhofflimmerns (Kardioversion) in den Sinusrhythmus und die weitere Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus. Hier stehen sowohl pharmakologische als auch elektrische Optionen zur Verfügung. Die Frequenzkontrolle beschreibt die medikamentöse Kontrolle der Kammerfrequenz in Ruhe und in Belastung bei fortbestehendem Vorhofflimmern. Welche der beiden therapeutischen Strategien bei einem Patienten gewählt wird, ist abhängig von der Symptomatik, der Häufigkeit und der Dauer des Vorhofflimmerns sowie evtl. bestehenden Begleiterkrankungen (11), (1).

Unabhängig davon, ob die Strategie der Rhythmus- oder Frequenzkontrolle verfolgt wird, besteht bei Vorhofflimmern in vielen Fällen zudem eine Indikation zur Thromboembolieprophylaxe, da durch das Vorhofflimmern insbesondere eine Prädisposition zur Bildung von Thromben im linken Vorhof, oft im linken Herzohr besteht. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie im zerebralen Stromgebiet, die die Ursache von

einem Schlaganfall darstellt. Etwa 75% der durch das Vorhofflimmern entstehenden Thromboembolien betreffen das Gehirn (12). Neben einem Schlaganfall können auch andere systemische, kardioembolische Ereignisse auftreten (1), diese Ereignisse werden auch systemische Embolien genannt.

Hinsichtlich der Schlaganfall-Prävention spielen die unterschiedlichen Arten des Vorhofflimmerns keine Rolle. Paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern gehen mit einem vergleichbaren Risiko für einen Schlaganfall einher, weshalb sie aus diesem Grund hinsichtlich der Thromboembolieprophylaxe gleich behandelt werden sollten (13), (14).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das hier betrachtete Arzneimittel Apixaban dient in seinem neuen Anwendungsgebiet der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Abgrenzung von valvulärem und nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Neben der oben beschriebenen Klassifikation des Vorhofflimmerns wird in valvuläres und nicht-valvuläres Vorhofflimmern unterschieden. Beim valvulärem Vorhofflimmern besteht dabei ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorhofflimmern und den Klappenfehlern. Typischerweise zeigt sich ein valvuläres Vorhofflimmern zum Beispiel bei einer erworbenen rheumatischen Mitralklappenstenose auf, die aber auf Grund der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten zunehmend selten geworden sind und in Deutschland wohl kaum mehr eine Rolle spielen. Bei diesen Patienten besteht eine dringende Indikation zur oralen Antikoagulation wegen des erhöhten Risikos für thromboembolische Komplikationen, insbesondere Schlaganfällen. Ebenfalls besteht bei künstlichem Mitralklappenersatz (im Gegensatz zu biologischen Herzklappen) grundsätzlich eine Indikation zur oralen Antikoagulation (15), unabhängig davon, ob gleichzeitig auch ein Vorhofflimmern vorliegt oder nicht.

Da durch den technischen Fortschritt auch die Diagnostik von geringgradigen Mitralklappenfehlern möglich ist, ist bei der Abgrenzung kritisch zu hinterfragen, ob bei diesen Patienten ein gleichzeitig bestehendes Vorhofflimmern ursächlich als valvuläres Vorhofflimmern klassifiziert werden darf. In vielen dieser Fälle ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Klappenveränderungen nicht kausal das Vorhofflimmern verursachen, sondern dass eine andere Pathophysiologie zu Grunde liegt. Das Vorhofflimmern ist demzufolge oftmals nicht-valvulären Ursprungs bei gleichzeitig bestehenden geringgradigen Klappenveränderungen.

Einschätzung des Thromboembolierisikos und Prophylaxe durch Antikoagulation

Die Thromboembolieprophylaxe wird entsprechend den individuellen Risikofaktoren des Patienten angepasst. Eine einfache Risikostratifizierung lässt sich mittels des CHADS₂-Scores vornehmen (16). Bei diesem Schema wird ein vorangegangener Schlaganfall oder eine TIA mit dem Punktwert 2 bewertet, alle anderen Kriterien wie Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus mit je einem Punkt bewertet (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: CHADS₂-Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos

	CHADS₂-Risiko-Kriterien	Punktwert
C	kongestive (engl. „congestive“) Herzinsuffizienz	1
H	Hypertonie	1
A	Alter ≥ 75 Jahre	1
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall	2

Quelle: Gage BF, Waterman AD et al. JAMA 285 (2001) (16).

Es wird das Risiko für Thromboembolien entsprechend des Punktwertes in niedrig (Punktwert 0), mittel (Punktwert 1) und hoch (Punktwert ≥ 2) eingeteilt. Die Schlaganfallrate bei Patienten ohne einen dieser Risikofaktoren liegt bei 1,9% pro Jahr. Wenn der Score den maximalen Wert von 6 erreicht, steigt das Schlaganfallrisiko auf 18,2% pro Jahr an (16).

Tabelle 3-B: Schlaganfallrisiko pro Jahr nach Abschätzung mittels des CHADS₂-Scores

Punktwert	0	1	2	3	4	5	6
Schlaganfallrate pro Jahr in %	1,9	2,8	4,0	5,9	8,5	12,5	18,2

Quelle: Gage BF, Waterman AD et al. JAMA 285 (2001) (16)

Die Leitlinie der European Society of Cardiology 2010 gibt folgende Therapieempfehlungen bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns: Bei einem niedrigen Thromboembolierisiko (CHADS₂-Score 0) ist keine Antikoagulation erforderlich, eine Einnahme von ASS kann erfolgen. Bei einem mittleren Thromboembolierisiko (CHADS₂-Score 1) besteht die Indikation zur oralen Antikoagulation, nachgelagert ist eine Therapie mit ASS zu erwägen. Für Patienten mit einem Punktwert von 0 oder 1 sollte zur Therapieoptimierung eine konkretisierte Risikoabschätzung erfolgen. Bei einem hohen Risiko (CHADS₂-Score ≥ 2) ist die orale Antikoagulation dringend indiziert, sofern keine Kontraindikationen bestehen (1).

Die Leitlinie der European Society of Cardiology 2010 stützt sich zudem zur konkretisierten und verbesserten Abschätzung des Thromboembolierisikos bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern auf den CHA₂DS₂-VASc-Score (1). Dieser wurde entwickelt, um klare und vereinfachte therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Der CHA₂DS₂-VASc-Score inkludiert den vorab genannten CHADS₂-Score, berücksichtigt jedoch zusätzliche

Risikofaktoren, wie bestehende vaskuläre Erkrankungen, ein Alter bereits ab 65 Jahren und das Geschlecht. Artherosklerose, periphere Verschlusskrankheit oder ein vorangegangener Myokardinfarkt stellen ein zusätzliches Risiko für einen Schlaganfall dar. Für ältere Patienten ab 65 Jahren steigt das Schlaganfallrisiko ebenfalls an und Frauen haben gegenüber Männern ein relativ erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse von 1,6 (17).

Auch der CHA₂DS₂-VASc-Score (Tabelle 3-C) basiert auf einem Punktsystem, wobei ein vorangegangener Schlaganfall bzw. eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder ein Alter ≥ 75 Jahren mit dem Punktwert 2 bewertet wird („major risk factors“). Die übrigen Risikofaktoren werden jeweils bei Vorhandensein mit einem Punkt bewertet („clinically relevant non-major risk factors“) (18).

Tabelle 3-C: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos

	CHA₂DS₂-VASc-Risiko-Kriterien	Punktwert
C	kongestive (engl. „congestive“) Herzinsuffizienz bzw. linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall oder TIA	2
V	Vaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, periphere Verschlusskrankheit, Aortensklerose)	1
A	Alter zwischen 65-74 Jahren	1
Sc	Geschlecht (engl. „sex category“) weiblich	1

Quelle: Lip GY, Nieuwlaat R, Chest, 2010 (18)

Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall bei Patienten ohne einen der Risikofaktoren liegt bei 0% pro Jahr. Wenn ein Punktwert von 9 erreicht wird, so steigt das Schlaganfallrisiko auf 15,2% pro Jahr an (Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Jährliches Schlaganfallrisiko für Patienten mit Vorhofflimmern Abschätzung mittels des CHA₂DS₂-VASc-Scores

Punktwert	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Schlaganfallrate pro Jahr in %	0	1,3	2,2	3,2	4,0	6,7	9,8	9,6	6,7	15,2

Quelle: Camm et al, ESC Guideline 2010 (1), Lip et al, Stroke, 2010 (19)

Der CHA₂DS₂-VASc-Score soll ermöglichen, eine vereinfachte Zuordnung in die Patientengruppen mit einem niedrigen oder hohen Risiko zu ermöglichen und somit eine klare Entscheidung hinsichtlich der Antikoagulation zu treffen. Bereits ab einem Punktwert von ≥ 2

fällt ein Patient in die Hochrisikogruppe; hier ist eine orale Antikoagulation indiziert. Bei einem Punktwert von 1 wird eine orale Antikoagulation empfohlen, alternativ eine Gabe von ASS (75-325 mg pro Tag). Wenn bei Vorliegen von Vorhofflimmern keine Risikofaktoren bestehen, wird keine orale Antikoagulation empfohlen, jedoch wird die Gabe von ASS (75-325 mg pro Tag) als optionale Therapie genannt (1).

Wenn bei Patienten mit einem höheren Risiko-Score wegen Kontraindikationen die Gabe von VKA nicht möglich ist, kann die Gabe von ASS erwogen werden. Allerdings weisen die vorliegenden Daten hinsichtlich der Prophylaxe von Schlaganfällen einen Vorteil von VKA gegenüber ASS auf. Die Leitlinie der European Society of Cardiology 2010 berichtet von neun durchgeführten Studien, bei denen der Effekt von VKA gegenüber ASS untersucht wurde und demnach eine relative Risikoreduktion für thromboembolischer Ereignisse von 39% bei der Gabe von VKA besteht (1). Aus diesem Grund ist eine Therapie mit VKA bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bedingt, bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 dringend zu empfehlen.

Vor Beginn der Behandlung mit Antikoagulantien müssen eventuelle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten geprüft werden. Der Nutzen der Antikoagulation ist gegenüber den Risiken, die mit der Therapie verbunden sind, abzuwägen. Die schwerwiegendsten Komplikationen stellen Blutungen, besonders intrazerebrale Blutungen dar, die auf die unter Antikoagulation höhere Blutungsneigung zurückzuführen sind. Die aktuelle europäische Leitlinie zur Behandlung des Vorhofflimmerns nennt den HAS-BLED-Score als sinnvollen Parameter zur Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos (1).

Tabelle 3-E: HAS-BLED-Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos

	HAS-BLED-Score	Punktwert
H	Hypertonie	1
A	Abnorme Nieren- oder Leberfunktion (je einen Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall	2
B	Blutungsanamnese	1
L	Labile INR-Einstellung	1
E	Alter > 65 Jahre (engl. „elderly patients“)	1
D	Drogen oder Alkohol (je einen Punkt)	1 oder 2

Quelle: Pisters, Lane, et al., Chest, 2010 (20)

Wird ein Punktwert ≥ 3 im HAS-BLED-Score erreicht, so besteht ein hohes Blutungsrisiko, was bedeutet, dass eine antithrombotischen Therapie unter Vorsicht und regelmäßiger Überprüfung der Patienten durchgeführt werden soll. Dies gilt unabhängig davon, ob die Therapie mit VKA oder ASS durchgeführt wird (1).

Unabhängig vom Blutungsrisiko ist bei Gabe von VKA die regelmäßige Bestimmung des International Normalized Ratio (INR)-Wertes durchzuführen. Der INR-Wert ist der international verwendete Messwert für die Blutgerinnungszeit und hat den früher verwendeten Quick-Wert abgelöst, da er zu besser vergleichbaren Ergebnissen führt. Er wird abgeleitet aus dem Verhältnis der aktuellen Prothrombinzeit des Patienten zu der eines standardisierten Kontrollserums. Der INR-Zielwert bei oraler Antikoagulation liegt zwischen 2,0 - 3,0. Hämorrhagische Komplikationen treten zumeist bei einem INR-Wert $>3,5 - 4,0$ auf. Bei INR-Werten im Zielbereich ist das Blutungsrisiko im Vergleich zu niedrigeren INR-Werten nicht erhöht (1). Bei einem INR-Wert $<2,0$ besteht in der Primär- als auch in der Sekundärprophylaxe kein hinreichender antikoagulatorischer Effekt mehr.

In speziellen Konstellationen ist darüber hinaus festzulegen, wie die antithromboembolische Therapie bei dem Patienten mit Vorhofflimmern der entsprechenden Situation angepasst werden muss, z. B. perioperativ, bei akutem Koronarsyndrom oder perkutaner Koronarintervention (1).

Die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern wird wesentlich durch das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere Schlaganfall, bestimmt. Die Bedeutung der Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe ist bei vorliegenden Risikofaktoren unbestritten. Im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung ist hierbei die erhöhte Blutungsneigung unter Antikoagulation, vor allem bei älteren Patienten, zu berücksichtigen. Insgesamt ist die Datenlage eindeutig, dass durch eine konsequente Antikoagulation die Schlaganfallrate bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant reduziert wird, was zu einer Verringerung der Folgeerkrankungen und Komplikationen sowie einer Reduzierung der mit Vorhofflimmern assoziierten Mortalitätsrate führt (1), (21), (22), (23).

Als Alternative zu VKA sind neuere Substanzen entwickelt worden. So nennt die Leitlinie den direkten Thrombininhibitor Dabigatran, welcher als mögliche Therapieoption erwogen werden kann (1). Inzwischen stehen auch die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban sowie das in diesem Dossier dargestellte Apixaban für die Anwendung zur Prävention von Thromboembolien durch Vorhofflimmern zur Verfügung. Die Gabe von Clopidogrel, als alternativem Thrombozytenaggregationshemmer, wird in der Leitlinie nur im Rahmen eines Interimsregimes bei gleichzeitiger Gabe von ASS bei Kontraindikation von oralen Antikoagulanzen genannt und kann aktuell nicht als Alternative bei Patienten mit *à priori* erhöhter Blutungsneigung angesehen werden (1).

Im August 2012 ist ein „fokussiertes Update“ dieser Leitlinie der European Society of Cardiology erschienen (24). Die in diesem Kontext wichtigen Neuerungen beziehen sich auf die Ermittlung des Schlaganfallrisikos und die Therapieempfehlung. Die Risikoermittlung für den Schlaganfall stellt nunmehr ausschließlich auf den CHA₂DS₂-VASc-Score ab. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 ist eine orale Antikoagulation indiziert. Unter Berücksichtigung des potenziellen Blutungsrisikos sowie von Patientenpräferenzen werden die NOAC vornehmlich empfohlen, während die VKA als alternative Therapieoption bezeichnet werden. Die Schlaganfallprävention mit Thrombozytenaggregationshemmer wie z. B. ASS sollte nach diesem Update Patienten vorbehalten werden, die jegliche Antikoagulation ablehnen. Diese

Leitlinienaktualisierung ist jedoch noch recht jung und hat zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers noch nicht Eingang in die Praxis der Versorgung gefunden. Derzeit wird in der betrachteten Indikation in Deutschland überwiegend mit VKA therapiert.

Eine Therapie mit VKA ist jedoch nicht für alle Patienten mit Vorhofflimmern geeignet. Patienten, die eine Kontraindikation gegen VKA aufweisen oder die bereits unter VKA schwere Blutungsereignisse erlitten haben und bei denen daher ein Abbruch der Therapie notwendig wurde, sind als ungeeignet für die Therapie mit VKA anzusehen. Bei diesem Patientenkollektiv ist ein alternatives Therapieregime zur Thromboembolieprophylaxe zu überdenken. Des Weiteren geht das Vorhandensein von mehreren Risikofaktoren entsprechend des HAS-BLED-Scores für einen Teil der Patienten mit Vorhofflimmern mit einem deutlich erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen einher, weshalb auch hier von einer Therapie mit VKA Abstand zu nehmen ist (1). Dieses Patientenkollektiv wird im Weiteren auf Basis dieser Kriterien als für eine Therapie mit VKA nachgewiesenermaßen ungeeignet („**demonstrated unsuitable**“) definiert.

Daneben wird ein weiterer Teil von Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur Schlaganfallprophylaxe als nicht geeignet für eine Therapie mit VKA betrachtet, weil die Therapie mit potenziellen Risiken verbunden ist, auch wenn diese Patienten zuvor keine Behandlung mit VKA erhalten haben. Diese Einschätzung wird durch den behandelnden Arzt vorgenommen und beruht zum einen auf objektivierbaren Kriterien, die gegen eine Behandlung mit VKA im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung sprechen, andererseits auf Erfahrungswerten des Arztes im Umgang mit dem Patienten. Das Vorliegen eines schlecht eingestellten arteriellen Hypertonus mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten, eine alkoholische Leberschädigung mit Erhöhung des spontanen INR-Wertes, unklare rezidivierende Synkopen, eine dementielle Erkrankung, ein unzureichendes Antikoagulationsmanagement und rezidivierende überschießende Antikoagulation mit erhöhten INR-Werten gelten hierbei als bedeutende Risikofaktoren, die die Entscheidung gegen eine Therapie mit VKA beeinflussen (25), (26). Weitere Faktoren, wie die Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten zu Compliance, spielen jedoch bei der Risiko-Nutzen-Abwägung eine zusätzliche Rolle. Eine mangelnde Mitarbeit und Einsicht des Patienten wirkt sich auf die Einstellung des INR-Zielwertes aus und ist somit auch mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Blutungen verbunden. Eine Therapie mit VKA wird bei diesen Patienten auf Grund der klinischen Einschätzung als nicht geeignet angesehen. Dieses Patientenkollektiv wird als nach ärztlicher Einschätzung ungeeignet („**expected unsuitable**“) für die Behandlung mit VKA definiert; eine effektive Antikoagulation wird trotz des bestehenden Schlaganfallrisikos nicht durchgeführt.

In der AVERROES-Studie wurden die aufgeführten Kriterien der Patientengruppen „demonstrated unsuitable“ und „expected suitable“ bei der Bewertung von Apixaban gegenüber ASS herangezogen (23).

Unter Einbeziehung aller patientenindividuellen Faktoren muss der behandelnde Arzt eine abschließende, individuelle Entscheidung hinsichtlich des besten Therapiekonzeptes finden.

Für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die nach Risiko-Nutzen-Abwägung ein erhöhtes Risikoprofil für einen Schlaganfall aufweisen einschließlich derer, die für eine Therapie mit VKA als ungeeignet eingestuft werden, ist das in diesem Dossier dargestellte Arzneimittel Apixaban (ELIQUIS[®]) hinsichtlich der Prophylaxe eines Schlaganfalls versus Warfarin eine effektivere alternative Therapiemöglichkeit.

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.

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung und stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für Schlaganfälle und andere thromboembolische Ereignisse dar. Im Jahr 2008 erlitten ca. 262 000 Patienten in Deutschland einen Schlaganfall (27). Durch eine adäquate antithrombotische Prophylaxe lässt sich bei Patienten mit Vorhofflimmern die Rate an Schlaganfällen und die damit verbundene Morbidität und Mortalität deutlich reduzieren (1). Seit langem ist bekannt, dass ca. 15% aller Schlaganfälle in Folge eines Vorhofflimmerns auftreten (28). Auch wenn mit den bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten das Auftreten von Schlaganfällen bei bestehendem Vorhofflimmern deutlich verringert werden konnte, so ist anzunehmen, dass im Jahr 2008 in Deutschland immer noch ungefähr 39 300 Patienten einen Schlaganfall in Folge eines Vorhofflimmerns erlitten. Über die derzeit verfügbaren Therapieoptionen hinaus besteht aus diesem Grund ein Bedarf, über eine wirksamere und sicherere Therapie das Thromboserisiko und damit das Auftreten von Schlaganfällen weiter zu verringern.

VKA können bei Eignung des Patienten effektiv zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern eingesetzt werden; die Gabe von VKA kann das Risiko für einen Schlaganfall um ca. 64% senken (29). Dennoch unterliegt der Einsatz von VKA weitreichenden Limitationen, sodass ihr therapeutisches Potenzial in der Versorgungsrealität nicht ausgeschöpft werden kann.

Das langfristige, lebenslange Einhalten des relativ engen, therapeutischen INR-Zielwertes ist eine Herausforderung für Arzt und Patient, da der Effekt von VKA durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln beeinflusst wird (30). Die Interaktionen mit Lebensmitteln umfasst sämtliche Lebensmittel mit einem hohen Vitamin-K-Gehalt. Hierunter fallen Blattsalat, Blumenkohl, Broccoli, Fenchel, Grünkohl, Mangold, Petersilie, Pfifferlinge, Rosenkohl, Spinat, Wirsing, Zwiebeln u.v.m. In der täglichen Praxis erfordert dies zuverlässige Patienten mit hoher Compliance, um die regelmäßige Einnahme des Medikamentes und regelmäßige ärztliche Konsultationen mit einer Bestimmung des INR-Wertes zu gewährleisten.

Patienten, die VKA erhalten, befinden sich oftmals nicht innerhalb des anzustrebenden INR-Bereiches (2,0-3,0). Selbst unter Bedingungen von klinischen Studien befinden sich diese Patienten in ca. einem Drittel der Zeit außerhalb dieses therapeutischen Zielbereiches. In der Versorgungsrealität ist dieser Anteil noch höher und liegt Metaanalysen zufolge bei ca. 43% (31).

Dem Einhalten des therapeutischen INR-Zielwertes kommt jedoch eine besondere Relevanz zu. Hämorrhagische Komplikationen treten zumeist dann auf, wenn der therapeutische Zielwert überschritten ist; liegt der INR-Wert darunter, ist keine ausreichende Thromboembolieprophylaxe gewährleistet. In Folge unterliegen die Patienten entweder einem erhöhten Risiko der Bildung von Thromboembolien oder einem erhöhten Risiko von Blutungen, inklusive schwerwiegender Blutungskomplikationen wie intrazerebrale Hämorrhagien.

Viele Patienten, die VKA erhalten, profitieren daher nicht in vollem Umfang von der Therapie zur Schlaganfallprophylaxe.

Zusätzlich ist insbesondere in der Einstellungsphase bis zum Erreichen eines stabilen und angemessenen INR das Risiko für Blutungen und Thromboembolien hoch. Neu mit dem VKA Warfarin eingestellte Patienten haben in den ersten 90 Tagen der Therapie ein 3-fach erhöhtes Risiko für Blutungen im Vergleich zu bereits eingestellten Patienten (32).

Gemäß der Fachinformation von Warfarin sind weitere Risiken dieser Arzneimitteltherapie zu berücksichtigen und führen zu Limitationen im Alltag von behandelten Patienten (33). Beispielsweise soll der mit Warfarin behandelte Patient keine freiverkäuflichen Arzneimittel ohne ärztliche Rat einnehmen und jede Tätigkeit oder Sport unterlassen, die zu traumatisierenden Verletzungen führen kann (33).

Es besteht demnach Bedarf für eine Alternative zu VKA, die eine erhöhte Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufweist und nicht mit den beschriebenen Limitationen behaftet ist.

Apixaban ist ein neues orales Antikoagulans, das in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien in der ARISTOTLE Studie wirksamer war als der VKA Warfarin, ein geringeres Blutungsrisiko aufwies und insgesamt mit einer reduzierten Mortalitätsrate assoziiert war.

Die bedeutsamen Vorteile von Apixaban gegenüber VKA werden in Modul 4 B detailliert dargestellt und interpretiert, die wichtigsten Ergebnisse im Folgenden beispielhaft aufgezählt:

- Die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen („major bleedings“) unter Apixaban ist niedriger als unter VKA (22).
- Die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größeren Blutungen sind unter Apixaban ebenfalls seltener als unter VKA (22).

- Die Mortalitätsrate ist unter Apixabantherapie niedriger als unter der Therapie mit VKA (22).
- Hämorrhagisch bedingte Schlaganfälle sind bei Therapie mit Apixaban seltener als unter VKA (22).
- Unter Apixaban entfallen die Interaktionen die VKA mit sämtlichen Lebensmitteln mit hohem Vitamin-K-Anteil aufweisen.
- Die Anzahl von möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln ist bei Apixaban deutlich geringer als bei VKA.
- Das bei Therapie unter VKA notwendige regelmäßige INR-Monitoring entfällt unter Apixaban.

Apixaban ist daher geeignet, den beschriebenen medizinischen Bedarf zu decken.

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.

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung; so sind etwa 2% der Bevölkerung von Vorhofflimmern betroffen (1), (34). Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern steigen mit zunehmendem Alter, und Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1), (35), (36), (37).

Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern in Deutschland lagen zum Zeitpunkt der systematischen Recherche (Abschnitt 3.2.5) nicht vor. Von den drei im Rahmen der systematischen Recherche identifizierten Studien (35), (36), (37) war eine Studie (35) aufgrund ihrer Population (Island) und die andere aufgrund ihrer Methodik (Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz, da nur Patienten mit Arztkontakt innerhalb eines Jahres erfasst wurden (36)) als Ausgangspunkt für die Beschreibung von Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern in Deutschland wenig geeignet. Daher werden insbesondere die Angaben der großen (n = 6 808), methodisch hochwertigen, bevölkerungsbasierten, prospektiven epidemiologischen Rotterdam-Studie (37) aus den Niederlanden als beste verfügbare Evidenz zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern in Deutschland herangezogen. In dieser Studie wurden ausschließlich EKG-validierte Diagnosen von Vorhofflimmern aus dem ambulanten und stationären Bereich akzeptiert (37).

Die Prävalenzraten von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht sind in Tabelle 3-F beschrieben. So steigt die Prävalenz von 0,8% bei den Männern und 0,6% bei den Frauen im Alter von 55-59 Jahren auf 17,9% bei den Männern und 17,5% bei den Frauen in der Altersgruppe über 85 Jahre (37).

Tabelle 3-F: Prävalenzraten von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht

Altersgruppe	Prävalenzrate von Vorhofflimmern	
	Männer	Frauen
55 – 59 Jahre	0,8%	0,6%
60 – 64 Jahre	2,6%	1,0%
65 – 69 Jahre	5,2%	2,9%
70 – 74 Jahre	6,9%	5,4%
75 – 79 Jahre	13,0%	6,5%
80 – 84 Jahre	15,2%	12,7%
≥85 Jahre	17,9%	17,5%

Quelle: Rotterdam-Studie, bei Einschluss im Zeitraum 1990–93, n = 6808 (37).

Die Inzidenz von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht ist in Tabelle 3-G aufgeführt. Bei den Männern steigt die Inzidenz pro 1 000 Personen-Jahre von 2,6 im Alter von 55-59 Jahren auf 25,4 in der Altersgruppe über 85 Jahre. Bei den Frauen steigt die Inzidenz pro 1000 Personen-Jahre von 2,1 im Alter von 60-64 Jahren auf 16,2 in der Altersgruppe über 85 Jahre (37).

Tabelle 3-G: Inzidenzraten von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht

Altersgruppe	Inzidenzrate ¹ von Vorhofflimmern	
	Männer	Frauen
55 – 59 Jahre	2,6	–
60 – 64 Jahre	4,9	2,1
65 – 69 Jahre	6,6	4,7
70 – 74 Jahre	12,4	10,1
75 – 79 Jahre	19,9	11,5
80 – 84 Jahre	25,5	18,2
≥85 Jahre	25,4	16,2

1: Angabe pro 1000 Personen-Jahre.
Quelle: Rotterdam-Studie, Zeitraum 1990–99, n=6432 (37).

In die Rotterdam-Studie wurden ausschließlich Männer und Frauen ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen; Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern im jüngeren Lebensalter liegen daher aus dieser Studie nicht vor (37). Andere Studien berichten Prävalenzraten von 0,3% bei Männern und 0,1% bei Frauen im Alter von 20-54 Jahren sowie Inzidenzraten pro 1000 Personen-Jahre von 0,3-0,8 bei Männern und 0,1-0,2 bei Frauen im

Alter von 20-54 Jahren (35), (36). Aufgrund der vergleichsweise sehr niedrigen Prävalenz- und Inzidenzraten im Alter unter 55 Jahren sowie insbesondere wegen der Unterschiede bei den eingeschlossenen Populationen und der Methodik wurden die Prävalenz- und Inzidenzraten aus diesen Studien (35), (36) nicht mit den Angaben aus der Rotterdam-Studie (37) kombiniert. Daher wurden die Prävalenzraten aus der Rotterdam-Studie (Tabelle 3-F) für die weiteren Berechnungen verwendet.

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.

Im Zeitraum von 1991-2008 stieg die altersstandardisierte Inzidenz von Vorhofflimmern in der Studienpopulation (20 Jahre und älter) aus Island signifikant um 0,9% pro Jahr bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, während die altersstandardisierte Prävalenz im Zeitraum von 1998-2008 jeweils signifikant um 1,8% pro Jahr bei Männern und 2,3% pro Jahr bei Frauen stieg (35). Eine wesentliche Änderung der Prävalenz (Anzahl Erwachsener mit Vorhofflimmern) auf etwa das Doppelte ist gemäß dieser Studie für das Jahr 2050 zu erwarten, d. h. in 38 Jahren (35).

Ein zeitlicher Trend zur Entwicklung der Prävalenz von Vorhofflimmern zeigte sich ebenfalls in der Rotterdam-Studie. Im Zeitraum vom 1. Juli 1993 bis 1. Januar 2000 (6,5 Jahre) stieg die Prävalenz in der Studienpopulation (55 Jahre und älter) um 39,7% bei den Männern und 36,4% bei den Frauen. Diese Steigerungsraten waren nach Adjustierung für Alter und Erhebungszeitpunkt jedoch nicht mehr signifikant. Daher war die Zunahme der Prävalenz hauptsächlich auf die Alterung der Studienpopulation zurückzuführen (37). Angaben zur zeitlichen Entwicklung der Prävalenzraten pro Altersgruppe sind der Publikation ebenso wenig zu entnehmen wie Angaben zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenz (37).

Für die Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz wird daher im Folgenden davon ausgegangen, dass diese im Wesentlichen durch die demografische Entwicklung beeinflusst wird.

Die innerhalb der nächsten fünf Jahre in Deutschland zu erwartende Änderung der Prävalenz von Vorhofflimmern in der Bevölkerung ist in Tabelle 3-H dargestellt. Hierzu wurden die Alterung der Bevölkerung anhand der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W2: „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze; <https://www.destatis.de>) in den betreffenden Altersgruppen (38) sowie die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten (Tabelle 3-F) aus der Rotterdam-Studie (37) herangezogen (39).

Die Extrapolation in Tabelle 3-H beruht auf der zunehmenden Alterung der Bevölkerung (38) und berücksichtigt somit auch das bessere Überleben der Patienten, die an Risikofaktoren für Vorhofflimmern erkrankt sind (37).

Demnach kann in Deutschland eine Steigerung der Anzahl der Männer mit Vorhofflimmern von 773 750 im Jahr 2011 auf 879 690 im Jahr 2016 erwartet werden (Tabelle 3-H); dies entspricht einer durchschnittlichen jährlichen Steigerung von 2,7%. Bei den Frauen kann eine Steigerung von 810 920 im Jahr 2011 auf 861 600 im Jahr 2016 (Tabelle 3-H) mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerung von 1,2% erwartet werden. Bei Männern und Frauen mit Vorhofflimmern insgesamt kann eine durchschnittliche jährliche Steigerung von 2% erwartet werden, und zwar von 1 584 670 Personen im Jahr 2011 auf 1 741 290 Personen im Jahr 2016 (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Geschätzte Anzahl von Männern und Frauen mit Vorhofflimmern in Deutschland im Alter von 55 Jahren und darüber in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Geschätzte Anzahl		
	Männer mit VHF	Frauen mit VHF	Männer und Frauen mit VHF
2011	773 750	810 920	1 584 670
2012	793 230	818 090	1 611 320
2013	813 960	826 110	1 640 070
2014	837 510	838 490	1 676 000
2015	859 730	850 170	1 709 900
2016	879 690	861 600	1 741 290

VHF = Vorhofflimmern.
 Quelle: Berechnungen (39) basierend auf der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W2: „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze) (38) und den Prävalenzraten aus der Rotterdam-Studie (37).

Der mögliche Einfluss einer zunehmenden Diagnostizierung von asymptomatischem („stummem“) Vorhofflimmern im Rahmen von Screenings auf die zu erwartende Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Apixaban (ELIQUIS® Filmtabletten) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	791 269 – 933 635

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-1) gemäß der Zulassung von Apixaban unter Beachtung der Kontraindikationen (40) ist in Tabelle 3-J zusammengefasst und erfolgte in fünf Schritten:

- 1) Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern.
- 2) Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten *mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF)*.
- 3) Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit NVAF, die *Bedarf an Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien* (Prophylaxebedarf) aufweisen.
- 4) Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf, die *kein Nierenversagen/Dialyse oder keine schwere Leberfunktionsstörung* aufweisen.
- 5) Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf sowie ohne schwere Niereninsuffizienz oder ohne schwere Leberfunktionsstörung, die *für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet* sind.

Für den ersten Schritt wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten aus der Rotterdam-Studie aus Tabelle 3-F (37) sowie die KM6-Statistik zu den GKV-Versicherten in Deutschland (41) herangezogen. Für alle weiteren Schritte wurden ausschließlich Publikationen zu Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland verwendet, um die Versorgungssituation in Deutschland so realistisch wie möglich abzubilden.

Anzahl der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern

Im ersten Schritt wurde die Anzahl der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) quantifiziert. Hierzu wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten gemäß Rotterdam-Studie aus Tabelle 3-F (37) auf die entsprechenden Gruppen nach Alter und

Geschlecht der GKV-Mitglieder, Familienangehörigen und Rentner insgesamt mit Wohnsitz in Deutschland aus der KM6-Statistik (41) bezogen (Tabelle 3-I). Demnach belief sich die Anzahl der GKV-Patienten mit VHF auf 1 441 940 im Jahr 2011.

Zur Validierung dieser Zahlen wurde eine aktuelle Studie auf der Basis von Routinedaten zweier gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland (Techniker Krankenkasse (TK) und AOK PLUS) herangezogen. Diese ergab eine Prävalenz von Vorhofflimmern von 2,2% bezogen auf die Versichertenpopulation dieser Krankenkassen insgesamt (Mitglieder, Familienangehörige und Rentner) von 8,298 Millionen im Jahr 2008 (34). Die Anzahl von 1 441 940 GKV-Patienten mit VHF gemäß Tabelle 3-I entspricht einer Prävalenz von Vorhofflimmern von 2,1% bezogen auf die GKV-Versichertenpopulation insgesamt (Mitglieder, Familienangehörige und Rentner) von 69 609 742 Personen mit Wohnsitz in Deutschland laut KM6-Statistik (41) im Jahr 2011. Aufgrund der großemäßigen Übereinstimmung beider Prävalenzangaben ist die Anzahl von 1 441 940 GKV-Patienten mit VHF auf Basis der Prävalenzraten aus der Rotterdam-Studie (Tabelle 3-I) als Ausgangspunkt für die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-J) gut geeignet.

Tabelle 3-I: Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern im Jahr 2011

Geschlecht Altersgruppe	GKV-Versicherte ^a	Prävalenzrate von VHF ^b	GKV-Patienten mit VHF ^c
Männer			
55 – 59 Jahre	2 182 477	0,8%	17 460
60 – 64 Jahre	1 916 486	2,6%	49 829
65 – 69 Jahre	1 586 880	5,2%	82 518
70 – 74 Jahre	2 005 751	6,9%	138 397
75 – 79 Jahre	1 346 037	13,0%	174 985
80 – 84 Jahre	830 044	15,2%	126 167
≥85 Jahre	474 896	17,9%	85 006
Frauen			
55 – 59 Jahre	2 454 860	0,6%	14 729
60 – 64 Jahre	2 210 316	1,0%	22 103
65 – 69 Jahre	1 885 043	2,9%	54 666
70 – 74 Jahre	2 478 737	5,4%	133 852
75 – 79 Jahre	1 832 367	6,5%	119 104
80 – 84 Jahre	1 384 693	12,7%	175 856
≥85 Jahre	1 412 967	17,5%	247 269
Männer und Frauen	–	–	1 441 940
a: GKV-Mitglieder, Familienangehörige und Rentner insgesamt mit Wohnsitz in Deutschland mit Stichtag 1. Juli 2011 gemäß KM6-Statistik (41). b: Rotterdam-Studie (37) c: Potenzielle Abweichungen sind durch Rundung bedingt. VHF = Vorhofflimmern.			

Anzahl der GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Im zweiten Schritt wurde die Anzahl der GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) geschätzt. Die Zulassung von Apixaban bezieht sich auf Patienten mit NVAF, da Patienten mit klinisch signifikanter moderater oder schwerwiegender Mitralklappenstenose sowie mit Herzklappenersatz unter Antikoagulation in der Zulassungsstudie (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen waren. Für die Ermittlung des Anteils der auszuschließenden Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern wurde auf das zentrale Register vom Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) in Deutschland (10) zurückgegriffen, da es die oben genannten Informationen im benötigten Detaillierungsgrad enthält. Von den insgesamt 9582 ambulanten und stationären Patienten mit EKG-dokumentiertem Vorhofflimmern, die im Zeitraum Februar 2004 bis März 2006 in das Register (prospektive Beobachtungsstudie) eingeschlossen wurden, wiesen 2,1% eine Mitralklappenstenose, 3,7% rheumatisch bedingte Klappenfehler und 5,1% einen Herzklappenersatz auf (10). Somit sind

insgesamt 10,9% der Patienten wegen valvulären Vorhofflimmerns auszuschließen. Demnach verbleiben 89,1% oder 1 284 769 GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (Tabelle 3-J).

Anzahl der GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Bedarf an Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

Im dritten Schritt erfolgte die Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF), die Bedarf an Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien aufweisen.

Apixaban ist zugelassen bei Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) (40), (42). Definitionsgemäß bedeutet das Vorliegen bereits von einem dieser Risikofaktoren einen CHADS₂-Score von ≥ 1 , da Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre und Diabetes mellitus jeweils mit 1 Punkt bewertet werden und vorangegangener Schlaganfall sowie TIA mit 2 Punkten (16) (siehe Abschnitt 3.2.1). Somit war der Anteil von Patienten mit NVAF zu ermitteln, die einen CHADS₂-Score von ≥ 1 aufweisen. Es wurden zwei aktuelle Studien aus Deutschland identifiziert, die diesen Anteil berichten: das AFNET-Register (43) und das ATRIUM-Register (44). Von den der Analyse zugrunde liegenden 9577 ambulanten und stationären Patienten mit EKG-dokumentiertem Vorhofflimmern, die im Zeitraum Februar 2004 bis März 2006 in das AFNET-Register eingeschlossen wurden, wiesen 76,1% einen CHADS₂-Score von ≥ 1 auf (43). Von den 3667 ambulanten Patienten mit EKG-dokumentiertem Vorhofflimmern, die im Jahr 2009 in das ATRIUM-Register eingeschlossen wurden, wiesen 92,9% einen CHADS₂-Score von ≥ 1 auf (44). Das gewichtete Mittel aus beiden Studien beläuft sich demnach auf 80,75% der Patienten mit NVAF, die gemäß Zulassung von Apixaban (40), (42) für eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien in Frage kommen. Somit verbleiben 1 037 451 GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf (Tabelle 3-J).

Anzahl der GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Prophylaxebedarf, die kein Nierenversagen/Dialyse oder keine schwere Leberfunktionsstörung aufweisen

Im vierten Schritt wurde zum einen die Anzahl der GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf geschätzt, die kein Nierenversagen/Dialyse aufweisen, da bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min oder für Patienten unter Dialyse Apixaban nicht empfohlen wird (40), (42). Zum anderen wurde die Anzahl der GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf geschätzt, die keine schwere Leberfunktionsstörung assoziiert mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko aufweisen, da diese gemäß Zulassung ebenfalls nicht für eine Behandlung mit Apixaban geeignet sind (40), (42).

Es konnten keine Studien zu Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf gefunden werden, die dezidierte Angaben zu Patienten mit Nierenversagen (definiert als Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) enthielten. Es wurden jedoch zwei Studien aus Deutschland identifiziert mit

Angaben zum Anteil der betreffenden Patienten mit Dialyse. In der MOVE-Querschnittsstudie waren 0,3% der 3354 ambulanten und stationären Patienten mit EKG-validiertem Vorhofflimmern, die im Jahr 2009 eingeschlossen wurden, dialysepflichtig (45). Im ATRIUM-Register waren 0,2% der 3667 ambulanten Patienten mit EKG-validiertem Vorhofflimmern dialysepflichtig (44). Das gewichtete Mittel aus beiden Studien beläuft sich auf 0,25% der Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf, die gemäß Zulassung von Apixaban (40), (42) wegen Nierenversagen/Dialyse auszuschließen sind. Da ausschließlich Dialyse als Proxy für Nierenversagen/Dialyse verwendet wird, ist eine Unterschätzung des Anteils der Patienten mit Nierenversagen/Dialyse nicht auszuschließen.

Es konnten keine Studien zu Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf identifiziert werden, die Informationen zum Anteil der Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung assoziiert mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko enthielten. In der Studie auf Basis von Routinedaten zweier gesetzlicher Krankenkassen (TK und AOK PLUS) in Deutschland wiesen 572 oder 0,31% der 183 448 Patienten mit zwei ambulanten oder einer stationären Diagnose von Vorhofflimmern eine Leberzirrhose auf (34). Dieser Anteil wird als Proxy für Leberfunktionsstörung assoziiert mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko verwendet. Eine Unterschätzung des betreffenden Anteils kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt beläuft sich der Anteil der Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf, die gemäß Zulassung von Apixaban (40), (42) wegen Nierenversagen/Dialyse oder schwerer Leberfunktionsstörung assoziiert mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko auszuschließen sind, auf 0,56%. Von den GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf verbleiben damit 99,44% oder 1 031 641 Patienten, die kein Nierenversagen/Dialyse oder keine schwere Leberfunktionsstörung aufweisen (Tabelle 3-J).

Anzahl der GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Prophylaxebedarf sowie ohne Nierenversagen/Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind

Im fünften und letzten Schritt erfolgte die Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf sowie ohne Nierenversagen/Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind („Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“). Hierzu ist der Anteil der Patienten zu ermitteln, die keine Kontraindikationen gegen VKA gemäß Zulassung von VKA (46), (33) aufweisen (nachgewiesenermaßen geeignet) sowie bei denen aufgrund des ärztlichen Urteils zu erwarten ist, dass sie für eine VKA-Therapie geeignet sind (erwarteterweise geeignet), und die daher keinen Thrombozytenaggregationshemmer wie etwa ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thromboembolien erhalten (siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). Patienten, die geeignet für eine VKA-Therapie sind, sollen gemäß Fachinformation u. a. keine vorangegangenen Blutungskomplikationen, keine malignen Erkrankungen, regelmäßige INR-Messungen, nachgewiesene oder erwartete Compliance mit dem VKA-Regime aufweisen (46), (33).

Für die Quantifizierung des Anteils der Patienten, die für eine VKA-Therapie geeignet sind, konnten drei Studien aus Deutschland identifiziert werden, da sie Angaben zu den jeweiligen komplementären Anteilen der ungeeigneten Patienten (Kontraindikationen gegen VKA als nachgewiesenermaßen ungeeignet sowie Patienten mit ASS als erwarteterweise ungeeignet) enthalten (25), (10), (44). Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um der Versorgungsrealität in Deutschland Rechnung zu tragen.

Von den 361 ambulanten Patienten mit EKG-validiertem Vorhofflimmern, die im Zeitraum von Dezember 2003 bis Juni 2004 in die MOCA-Beobachtungsstudie eingeschlossen wurde, wiesen 12,5% der Patienten Kontraindikationen gegen VKA auf, und 10% der Patienten erhielten ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thromboembolien (25). Von den 9582 ambulanten und stationären Patienten mit EKG-validiertem Vorhofflimmern im AFNET-Register wiesen 10,6% der Patienten Kontraindikationen gegen VKA auf, und 22,4% der Patienten erhielten ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thromboembolien (10). Von den 3667 ambulanten Patienten mit EKG-validiertem Vorhofflimmern im ATRIUM-Register wiesen 6,4% der Patienten Kontraindikationen gegen VKA auf, und 27,0% der Patienten erhielten ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thromboembolien (44). Als gewichtetes Mittel aus diesen drei Studien beträgt der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen gegen VKA 9,5% (nachgewiesenermaßen ungeeignet für VKA), und der Anteil der Patienten mit ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thromboembolien beträgt 23,3% (erwarteterweise ungeeignet für VKA).

Damit verbleiben von den GKV-Patienten mit NVAf und Prophylaxebedarf sowie ohne Nierenversagen/Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung 76,7-90,5% oder 791 269-933 635 Patienten, die für eine VKA-Therapie geeignet sind („Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“) (Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Anzahl Patienten	Quellen
GKV-Patienten mit VHF	1 441 940	Heeringa 2006 (37), BMG 2011 (41)
davon GKV-Patienten mit NVAF (89,1%)	1 284 769	Nabauer 2009 (10)
davon GKV-Patienten mit NVAF und Bedarf an Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Prophylaxebedarf) (80,75%)	1 037 451	Kirchhof 2011 (43), Meinertz 2011 (44)
davon GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf, die kein Nierenversagen/Dialyse oder keine schwere Leberfunktionsstörung aufweisen (99,44%)	1 031 641	Bonnemeier 2001 (45), Meinertz 2001 (44), Wilke 2012 (34)
davon GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf sowie ohne Nierenversagen/Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung, die für eine VKA-Therapie geeignet sind: GKV-Patienten in der Zielpopulation (76,7 – 90,5%)	791 269 – 933 635	McBride 2007 (25), Nabauer 2009 (10), Meinertz 2011 (44)
NVAF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern VHF = Vorhofflimmern VKA = Vitamin-K-Antagonist		

Bezogen auf die 1 441 940 GKV-Patienten mit Vorhofflimmern beläuft sich der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 54,9 – 64,7% (Tabelle 3-J).

Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die in den nächsten 5 Jahre zu erwarten ist

Die Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die in den nächsten fünf Jahren zu erwarten ist, findet sich in

Tabelle 3-K. Hierzu wurde zunächst die Anzahl der GKV-Versicherten nach Altersgruppe und Geschlecht aus Tabelle 3-I (41) analog zur 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W2: „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze; <https://www.destatis.de>) in den betreffenden Altersgruppen (38) für die Jahre 2012-2016 extrapoliert (39). Im Anschluss daran wurde anhand der alters- und

geschlechtsspezifischen Prävalenzraten (37) die Anzahl der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern geschätzt, die in den einzelnen Jahren zu erwarten ist (39). Abschließend erfolgte die Schätzung der jeweiligen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung von Apixaban (40), (42) durch Anrechnung des oben genannten Anteils von 54,9-64,7%. Demnach kann eine Steigerung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 791 269-933 635 im Jahr 2011 auf 869 950-1 026 470 im Jahr 2016 erwartet werden (

Tabelle 3-K). Dies entspricht einer durchschnittlichen jährlichen Steigerung von 2%.

Tabelle 3-K: Geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren

Jahr	GKV-Patienten mit VHF^a	GKV-Patienten in der Zielpopulation^b
2011	1 441 940	791 269 – 933 635
2012 (geschätzt)	1 466 380	804 680 – 949 460
2013 (geschätzt)	1 492 770	819 160 – 966 540
2014 (geschätzt)	1 525 810	837 290 – 987 940
2015 (geschätzt)	1 556 760	854 280 – 1 007 980
2016 (geschätzt)	1 585 320	869 950 – 1 026 470

a: GKV-Patienten mit Vorhofflimmern.
b: GKV-Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Prophylaxebedarf sowie ohne Nierenversagen/ Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung, die für eine VKA-Therapie geeignet sind.
VHF = Vorhofflimmern
VKA = Vitamin-K-Antagonist
Quelle: Berechnungen nach IGES 2012 (39) basierend auf der KM6-Statistik mit Stichtag 1. Juli 2011 (41), der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W2: „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze) (38), den Prävalenzraten aus der Rotterdam-Studie (37) sowie dem Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation an den GKV-Patienten mit Vorhofflimmern von 54,9 – 64,7%.

Der mögliche Einfluss einer zunehmenden Diagnostizierung von asymptomatischem („stummen“) Vorhofflimmern im Rahmen von Screening auf die zu erwartende Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre (

Tabelle 3-K) wurde aus dem gleichen Grund wie bei der geschätzten Zahl von Männern und Frauen mit Vorhofflimmern in der Bevölkerung (Tabelle 3-H) nicht berücksichtigt.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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
Apixaban (ELIQUIS® Filmtabletten) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren	Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind	erheblich	791 269 – 933 635

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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 Kapitel 3.2.3 ausführlich hergeleitet, ergibt sich für Apixaban in der Zielpopulation eine Anzahl von 791 269-933 635 Patienten. Als Quellen hierzu dienten die Rotterdam-Studie (37), die KM6-Statistik zu den GKV-Versicherten in Deutschland (41), das zentrale Register vom Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) in Deutschland (10) sowie das ATRIUM-Register (44).

Für die Quantifizierung des Anteils der Patienten, die für eine VKA-Therapie geeignet bzw. ungeeignet sind, wurden drei Studien aus Deutschland verwendet, die Angaben zu den jeweiligen komplementären Anteilen der ungeeigneten Patienten (Kontraindikationen gegen VKA als nachgewiesenermaßen ungeeignet sowie Patienten mit ASS als erwarteterweise ungeeignet) enthalten (25), (10), (44). Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um der Versorgungsrealität in Deutschland Rechnung zu tragen.

Die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie belegen den Zusatznutzen mit erheblichem Ausmaß für Patienten, die für eine VKA-Therapie geeignet sind sowohl für die Wirksamkeitsendpunkte als auch für die Sicherheitsendpunkte (s. a. Abschnitt 4.3 Modul 4 B). Der Zusatznutzen erstreckt sich sowohl auf eine starke Reduktion des Schlaganfallrisikos, als auch auf eine Reduktion aller Blutungsereignisse. Insbesondere die therapeutisch nur schwer

beherrschbaren intrakraniellen größere Blutungen sind unter Apixaban um 58,0% seltener als unter VKA. In keinem der betrachteten Endpunkte kam es zu einer Verschlechterung, sodass eine Abwägungsentscheidung nicht vorzunehmen ist.

Zahlreiche Subgruppenanalysen wurden dargestellt. Hieraus lassen sich keine Hinweise entnehmen, dass der gefundene Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der VKA nur für bestimmte Subpopulationen zutrifft.

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.

Um Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) sowie zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2) zu erhalten, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Die Recherchen waren für diese Abschnitte nicht systematisch. Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literatursuche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank PubMed. Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu den Fragestellungen bekannt war. In einigen inhaltlichen Punkten in Abschnitt 3.2.1 wurde zudem auf Lehrbuchwissen zurückgegriffen. Die hochwertige europäische Leitlinie „Guidelines for the management of atrial fibrillation“ publiziert durch die „Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)“ aus dem Jahr 2010 und das fokussierte Update dieser Leitlinie aus August 2012 wurden als Grundlage für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 oftmals herangezogen (1), (24).

Zur Ermittlung epidemiologischer Aspekte wie der Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dazu wurde am 25.02.2012 in den beiden großen bibliographischen Datenbanken PubMed (Abbildung 3-2) und Embase (Abbildung 3-3) jeweils über OvidSP mit individuell angepassten Suchstrings recherchiert. Begriffe für die Indikation Vorhofflimmern wurden durch den Booleschen Operator AND mit epidemiologischen Suchbegriffen für Inzidenz, Prävalenz und Häufigkeiten verknüpft. Die Suche wurde durch eine AND-Verknüpfung mit Begriffen für unterschiedliche epidemiologische Studientypen (prospektive und retrospektive Studien, Langzeit-, Kohorten-, Follow-up-, Beobachtungs-, Bevölkerungs-, Querschnittsstudien und Register) ergänzt. In allen Suchbereichen wurden jeweils Mesh- bzw. Emtree-Terms über den Booleschen Operator OR mit mehreren Synonymen in Titel und Abstracts kombiniert (Abbildung 3-2) (Abbildung 3-3). Die Suche wurde abschließend auf humans, Publikationen in den Sprachen deutsch, englisch oder französisch sowie den Zeitraum der letzten 15 Jahre beschränkt. In PubMed wurden 570 und in Embase 602 Treffer erzielt.

Abbildung 3-2 Bibliographische Recherche in der Datenbank PubMed über OvidSP

Datenbank Pubmed			
Datum der Suche: 25.01.2012			
Bereich	Nr.	String	Treffer
Erkrankung	#1	"Atrial Fibrillation/epidemiology"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation"[title]	18099
	#2	"atrial flutter/epidemiology"[Mesh] OR "atrial flutter"[title]	1995
	#3	#1 OR #2 = "Atrial Fibrillation/epidemiology"[Mesh] OR "atrial flutter/epidemiology"[Mesh Terms]	19663
Häufigkeit	#4	incidence[mesh] OR incidence[tiab]	514184
	#5	prevalence[mesh] OR prevalence[tiab]	362457
	#6	epidemiolog*[tiab]	224022
	#7	#4 OR #5 OR #6	984513
Studientyp	#8	Prospective Studies[Mesh] OR (prospective [title] AND (study[title] OR studies[title] OR analysis[title] OR analyses[title]))	313421
	#9	Retrospective Studies[Mesh] OR (retrospective[title] AND (study[title] OR studies[title] OR analysis[title] OR analyses[title]))	401021
	#10	Longitudinal Studies[Mesh] OR (longitudinal[title] AND (study[title] OR studies[title] OR analysis[title] OR analyses[title]))	747342
	#11	Follow-Up Studies[Mesh] OR (follow-up[title] AND (study[title] OR studies[title] OR analysis[title] OR analyses[title]))	436110
	#12	Cohort Studies[Mesh] OR (cohort AND (study[title] OR studies[title] OR analysis[title] OR analyses[title]))	1145949
	#13	Cross-Sectional Studies[Mesh] OR cross-sectional[title]	135936
	#14	Registries[Mesh] OR ((registry[title] OR registries[title]) AND (study[title] OR studies[title] OR analysis[title] OR analyses[title]))	45568
	#15	observational[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])	50538
	#16	"population-based study"[tiab] OR "population-based studies"[tiab]	16307
	#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1331273
#18	#3 AND #7 AND #17	1473	
#19	#18 AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang]) AND ("1997/01/25"[PDAT] : "2012/01/25"[PDAT]))	1193	
Ausschluss	#20	"Atrial Fibrillation/drug therapy"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation/prevention and control"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation/surgery"[Mesh]	11757
	#21	stroke/epidemiology[mesh]	11211
	#22	#18 NOT #23 NOT #24	774
	#23	#22 AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang]) AND ("1997/01/25"[PDAT] : "2012/01/25"[PDAT]))	570

Abbildung 3-3 Bibliographische Recherche in der Datenbank Embase über OvidSP

Datenbank Embase (Zugang über OvidSP)			
Datum der Suche: 26.01.2012			
Bereich	Nr.	String	Treffer
Erkrankung	#1	heart atrium fibrillation/ep OR "Atrial Fibrillation".ti	24123
	#2	heart atrium flutter/ep OR "atrial flutter".ti	2407
	#3	#1 OR #2	26096
Häufigkeit	#4	incidence/ OR incidence.ti OR incidence.ab	671966
	#5	prevalence/ OR prevalence.ti OR prevalence.ab	466069
	#6	epidemiolog*.ti OR epidemiolog*.ab	284441
	#7	#4 OR #5 OR #6	1277812
Studientyp	#8	Prospective Study/ OR (prospective AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	207683
	#9	Retrospective Study/OR (retrospective AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	259818
	#10	Longitudinal Study/OR (longitudinal AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	747342
	#11	Follow-Up/ OR (follow-up AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	606735
	#12	Cohort analysis OR (cohort AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	115200
	#13	Cross-Sectional Study/ OR cross-sectional.ti	70041
	#14	disease registry/ OR ((registry OR registries) AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	5573
	#15	observational study/ OR (observational AND (study OR studies OR analysis OR analyses)).ti	29994
	#16	population research/ OR "population-based studies".ti	61041
	#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1210860
	#18	#3 AND #7 AND #17	1477
Ausschluss	#19	heart atrium fibrillation/dt OR heart atrium fibrillation/pc OR heart atrium fibrillation/su	17579
	#20	stroke/ep	6457
	#21	#18 NOT #19 NOT #20	958
	#22	#21 AND Limits:"humans" AND (English OR French OR German) AND ("1997-2012")	602

Ergänzend wurde am 01. und 02. Februar 2012 eine internetbasierte Handsuche auf den Homepages des Robert Koch-Instituts (<http://www.rki.de>), des Statistischen Bundesamtes (<https://www.destatis.de>), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (<http://dkg.org>), des Kompetenznetzes Vorhofflimmern (<http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de>) sowie auf Internetseiten von Forschungsinstituten (<http://www.helmholtz-muenchen.de>; <http://www.ipam-wismar.de>) durchgeführt. Zudem wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen durchgesehen und mittels Schneeballverfahren ähnliche Artikel identifiziert. Insgesamt wurden 14 Treffer durch Handsuche erzielt.

Das Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern ist in Abbildung 3-4 wiedergegeben.

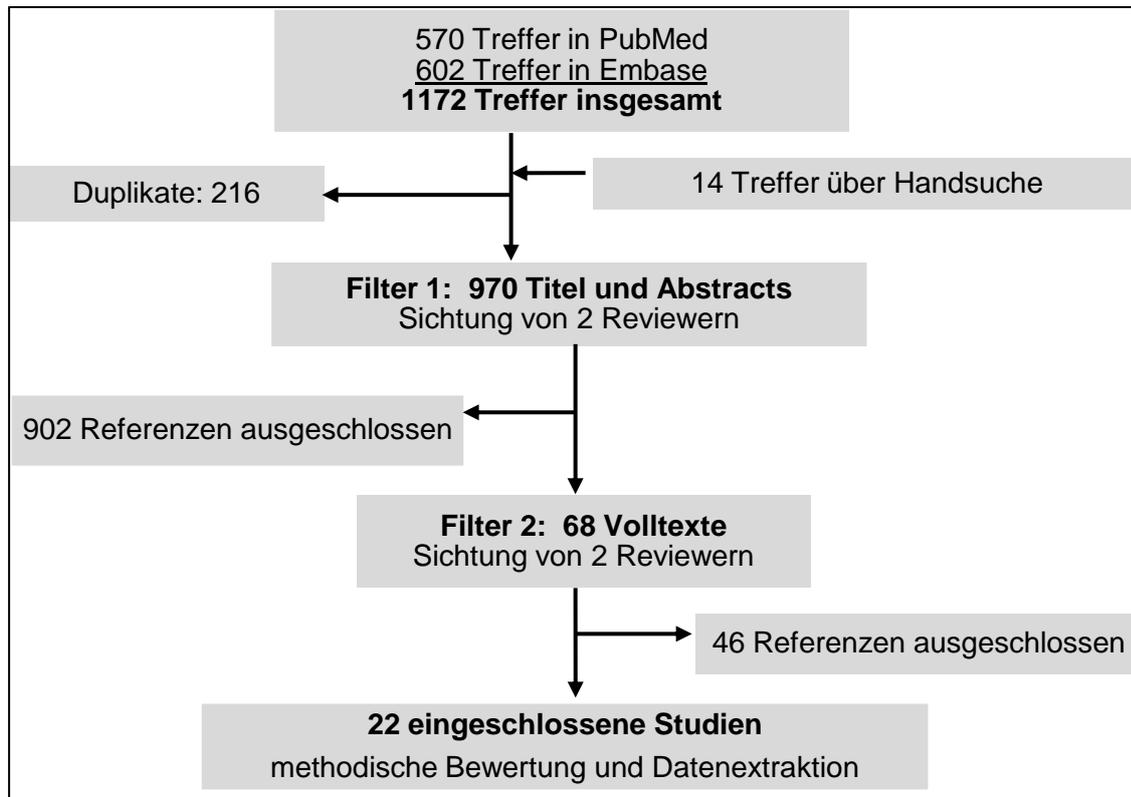
Nach Entfernung der Duplikate (n=216) wurden 970 Titel und Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Ein- oder Ausschluss geprüft, die Entscheidung miteinander abgeglichen und Differenzen durch Diskussion oder unter Einbeziehung eines dritten Reviewers aufgehoben (Filter 1). Ausgeschlossen wurden Publikationen, wenn mindestens eines der folgenden, im Vorfeld festgelegten, Ausschlusskriterien zutrifft:

- Andere Indikation als VHF
- Keine Prävalenz- oder Inzidenzangaben
- Prävalenz oder Inzidenz anderer kardiovaskulärer Erkrankungen
- Prävalenz oder Inzidenz von VHF nur für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, Risikofaktoren, nach bestimmten Ereignissen oder unter bestimmten Medikamenten, wenn keine vergleichenden Raten für die Allgemeinbevölkerung erhoben wurden
- Prävalenz oder Inzidenz von einzelnen VHF-Typen (z. B. persistierend)
- Prävalenz oder Inzidenz in speziellem Setting (z. B. Notaufnahme)
- Falscher Studientyp, d. h. keine epidemiologische Studie, kein systematischer Review, keine Meta-Analyse, keine Primärdaten
- Daten für andere Länder als Mittel-, Süd-, West- und Nordeuropa sowie Nordamerika
- Publikation in anderer Sprache als deutsch, englisch oder französisch
- Publikation liegt mehr als 15 Jahre zurück.

Studien, die nur bestimmte Altersgruppen oder nur ein Geschlecht untersuchen, wurden ebenso einbezogen wie Untersuchungen, die nur auf Daten aus einem bestimmten Setting (z. B. nur ambulante Daten oder nur Hospitalisierungen) beruhen. An dieser Stelle wurden zur Sicherheit noch Studien aus Nordamerika eingeschlossen, auch wenn deutsche oder zumindest europäische Daten im Fokus standen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche GKV-Population zu erhöhen.

Nach diesem ersten Selektionsschritt wurden 68 Publikationen als potenziell relevant eingestuft. Deren Volltexte wurden ebenfalls durch zwei Reviewer unabhängig voneinander und unter Berücksichtigung definierter Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet (Abbildung 3-2, Abbildung 3-3); bei Uneinigkeit wurde erneut durch Diskussion oder unter Einbeziehung eines dritten Reviewers eine gemeinsame Entscheidung getroffen. Da in Filter 1 ausreichend viele europäische Daten identifiziert werden konnten, wurden in Filter 2 Studien aus Nordamerika ebenso ausgeschlossen wie Mehrfachpublikationen der gleichen Studie. Bei Mehrfachpublikationen wurde nur die aktuellste und/oder vollständigste Veröffentlichung ausgewählt, ebenso wie Publikationen zu unterschiedlichen Subgruppen, wenn deren Ergebnisse von der Hauptstudie abwichen.

Abbildung 3-4 Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern



Es wurden 22 Publikationen identifiziert, deren Daten im nächsten Schritt methodisch bewertet und extrahiert wurden. Aufgrund der sehr heterogenen Definitionen von Vorhofflimmern sowie von Prävalenz und Inzidenz in den unterschiedlichen Studien wurde eine Vergleichbarkeit der Daten erschwert. Auch die methodische Qualität schwankte zwischen den einzelnen Publikationen erheblich. Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation möglichst valide zu bestimmen, wurden daher nur Studien berücksichtigt, die sowohl Prävalenz- als auch Inzidenzangaben nach Alter und Geschlecht berichteten. Lediglich 3 der 22 nach Filter 2 eingeschlossenen Studien (35), (36), (37) erfüllten diese Anforderungen. Von diesen 3 verbleibenden Studien war eine Studie (35) aufgrund ihrer Population (Island) und die andere aufgrund ihrer Methodik (Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz, da nur Patienten mit Arztkontakt innerhalb eines Jahres erfasst wurden (36)) als Ausgangspunkt für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Vorhofflimmern nicht geeignet. Daher wurde ausschließlich die große, methodisch hochwertige, bevölkerungsbasierte, prospektive epidemiologische Rotterdam-Studie (37) zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern sowie zur Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für Deutschland waren zum Zeitpunkt der Suche noch keine entsprechenden Daten veröffentlicht. Über die Handsuche beim Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellistik (IPAM) Wismar wurden jedoch entsprechende Kongressbeiträge sowie

ein Hinweis auf eine zu erwartende Vollpublikation zur Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern in Deutschland basierend auf Abrechnungsdaten von zwei gesetzlichen Krankenkassen identifiziert. Die Informationen aus Abstracts und Postern der Kongresse waren nicht detailliert genug; die Veröffentlichung eines Volltextes u. a. zur Gesamtprävalenz von Vorhofflimmern (34) konnte zur Validierung der eigenen Berechnungen herangezogen werden.

Zur Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden zusätzlich zur Prävalenzrate von Vorhofflimmern nach Altersgruppe und Geschlecht (37) folgende Informationen gemäß Zulassung von Apixaban (42), (40) in diesem Anwendungsgebiet sowie der Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.2.2, (22)) benötigt:

- Anteil der Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- Anteil der Patienten mit Bedarf an Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren, d. h. einem CHADS₂-Score von ≥ 1)
- Anteil der Patienten ohne Nierenversagen/Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung
- Anteil der Patienten ohne Kontraindikation bzw. mit Eignung für VKA.

Hinsichtlich dieser Fragestellungen wurden weitere umfangreiche, nicht systematische Literaturrecherchen mit dem vornehmlichen Ziel der Identifizierung derartiger Informationen zu Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland u. a. in der Literaturlatenbank PubMed durchgeführt. Zudem wurden die Literaturverzeichnisse identifizierter Studien und der im Rahmen der systematischen Recherche zur Prävalenz und Inzidenz identifizierten Publikationen gesichtet.

Basis der Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation war neben den oben genannten Informationen insbesondere die KM6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte) des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl von Mitgliedern und Familienangehörigen insgesamt in der GKV nach Altersgruppe und Geschlecht mit Stichtag 01. Juli 2011 (41).

Für die Extrapolation der in den folgenden fünf Jahren zu erwartenden Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde die Entwicklung der Altersgruppen nach Geschlecht basierend auf der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W2: „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze; <https://www.destatis.de>) herangezogen (38).

Infolge der konsistenten Ergebnisse von Apixaban in den zulassungsrelevanten Studien für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die

für eine Therapie mit VKA geeignet sind, ist bei indikationsgemäßem Einsatz unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.3).

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. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429.
2. Roithinger FX, editor. Vorhofflimmern in der Praxis. Bremen: UNI-MED (UNI-MED SCIENCE); 2010.
3. VHF-Portal. Sinusrhythmus und Vorhofflimmern. VHF-Portal; [26.11.2012]; Available from: <http://www.vhf-portal.de/VHF-Portal/Diagnose-Vorhofflimmern/Definition-Vorhofflimmern.htm?ID=106>.
4. Schotten U, Dobrev D, Paulus Kirchhof P, Käab S, Lewalter T, Goette A. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Deutsches Ärzteblatt.* 2006;103(25):A 1743 - A8.
5. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002 Jan 10;415(6868):219-26.
6. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999 Jun 15;99(23):3028-35.
7. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006 Jun;37(6):1583-633.
8. Savelieva I, Camm AJ. Silent atrial fibrillation--another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Feb;23(2):145-8.
9. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):120-9.
10. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009 Apr;11(4):423-34.
11. Trappe H-J. Vorhofflimmern – Gesichertes und Neues. *Deutsches Ärzteblatt.* 2012;109(1-2):1-7.
12. Stellbrink C. Antikoagulation. Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse. In: Neuzner J, Pitschner HF, editors. *Vorhofflimmern, Vorhofflattern Aktuelle Diagnostik und Therapie.* Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2006. p. 141-56.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):e269-367.

14. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):967-75.
15. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):230-68.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
17. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1687-91.
18. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72.
19. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2731-8.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.
21. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
24. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413.
25. McBride D, Bruggenjürgen B, Roll S, Willich SN. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Aug;24(1):65-72.
26. Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH, Meinertz T, Tebbe T. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol*. 2003;92:694-703.
27. Heuschmann PU. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*. 2010;37:333-40.
28. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987 Sep;147(9):1561-4.

29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
30. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 5;131(7):492-501.
31. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* 2006 May;129(5):1155-66.
32. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007 May 29;115(21):2689-96.
33. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. Coumadin® 5mg. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; August 2008.
34. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost.* 2012 May 31;107(6):1053-65.
35. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace.* 2011 Aug;13(8):1110-7.
36. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart.* 2007 May;93(5):606-12.
37. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(8):949-53.
38. Statistisches Bundesamt [destatis]. Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland von 2009 bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausrechnung, Basis 31.12.2008 (Variante 1 - W2). Wiesbaden Statistisches Bundesamt [destatis]; November 2009.
39. IGES Institut. Änderungen der Anzahl von Patienten mit Vorhofflimmern sowie der GKV-Patienten mit Vorhofflimmern im Zeitraum von 2011 bis 2016. 2012.
40. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
41. Bundesministerium für Gesundheit. Versichertenstatistik KM 6. 2011.
42. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
43. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost.* 2011 Jun;105(6):1010-23.
44. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011 Oct;100(10):897-905.
45. Bonnemeier H, Bosch RF, Kohlhaussen A, Rosin L, Willich SN, Pittrow D, et al. Presentation of atrial fibrillation and its management by cardiologists in the ambulatory and hospital setting: MOVE cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27(5):995-1003.

46. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation. Phenpro AbZ 3 Tabletten. Blaubeuren: AbZ-Pharma GmbH; Mai 2010.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Apixaban (ELIQUIS® Filmtabletten)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K- Antagonisten geeignet sind</i>	kontinuierlich 2-mal eine Filmtablette täglich	kontinuierlich	365
Vitamin-K-Antagonisten - Phenprocoumon - Warfarin	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K- Antagonisten geeignet sind</i>	kontinuierlich eine halbe bis eineinhalb Tabletten täglich kontinuierlich eine halbe bis zwei Tabletten täglich	kontinuierlich	365

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

Im Folgenden werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittel Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA dargestellt.

Bei dem gesamten Patientenkollektiv – erwachsene Patienten mit nicht-valvulärem VHF mit einem oder mehreren Risikofaktoren – ist eine kontinuierliche orale Antikoagulation („chronic OAC“) indiziert (1).

Apixaban:

Gemäß Fachinformation erfolgt die Therapie mit Apixaban kontinuierlich über einen langen Zeitraum. Es werden 5 mg Apixaban 2-mal täglich oral verabreicht (2). Die antikoagulative Therapie soll nur in Ausnahmefällen unterbrochen werden. Wenn die Ausnahmesituation nicht mehr besteht, soll die Therapie schnellst möglich fortgesetzt werden. Im Folgenden wird von einer durchgehenden Therapie von 365 Tage im Jahr ausgegangen.

Für bestimmte Patienten ist eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 2,5 mg vorzunehmen (Patienten, die mindestens zwei der folgenden Charakteristika aufweisen: mindestens 80 Jahre, ein Körpergewicht von maximal 60 kg oder einen Serumkreatinin-Wert von mindestens 1,5 mg/dl (133 Micromol/l)). Eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) macht ebenfalls eine Dosisreduktion notwendig.

Patienten mit der Notwendigkeit einer Dosisreduktion werden im Folgenden anteilig ausgewiesen. Da der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens (ApU) von Apixaban unabhängig von der Dosierung gestaltet wurde, ergeben sich hieraus kaum Konsequenzen für die Berechnung der Kosten.

Vitamin-K-Antagonisten (zweckmäßige Vergleichstherapie):

In Deutschland sind die VKA Phenprocoumon und Warfarin verfügbar (3). Nach dem Arzneimittelverordnungsreport 2012 wurden im Jahr 2011 in der Gruppe der VKA fast ausschließlich Arzneimittel mit Phenprocoumon verordnet (4). Auf die Phenprocoumon-Verordnungen entfielen 376,3 Millionen DDD, auf die Warfarin-Verordnungen gerade 4,0 Millionen DDD (4). Die Verordnungen zu Lasten der GKV von Phenprocoumon haben demnach einen Anteil von 98,95% an allen verordneten DDD dieser Arzneimittelklasse. Daher bezieht sich die folgende Kostenbetrachtung der VKA ausschließlich auf den Wirkstoff Phenprocoumon.

Gemäß Fachinformation erfolgt eine individuelle Dosierung anhand der Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) (5), (6). Die TPZ ist die Zeit, die von der Zugabe eines Reagenz zur Aktivierung des exogenen Gerinnungssystems der Probe bis zum Auftreten eines Fibringerinnsels vergeht. Die Ergebnisangabe erfolgt in INR. Die INR ist als standardisierte TPZ zu verstehen und ermöglicht die Vergleichbarkeit der Messwerte auch bei Verwendung unterschiedlicher Reagenzien oder Messgeräte. Der angestrebte INR-Wert liegt im Bereich von 2,0-3,0 (5), (6). Der Großteil der Patienten wird mit 1,5-4,5 mg Phenprocoumon pro Tag eingestellt (5), (7). Warfarin-Patienten haben eine Erhaltungsdosis zwischen 2,5 und 10 mg Warfarin täglich (6). Aktuell sind Tabletten mit 1,5 oder 3,0 mg Phenprocoumon und 5 mg Warfarin verfügbar (3). Die medikamentöse Therapie soll nicht unterbrochen werden, weil v. a. bei Therapieunterbrechungen oder bei subtherapeutischer Dosiseinstellung Schlaganfälle vermehrt auftreten können (1). Im Folgenden wird von einer durchgehenden Therapie von 365 Tagen im Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: 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
Apixaban (ELIQUIS® Filmtabletten)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	365
Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon und Warfarin)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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)
Apixaban (ELIQUIS [®] Filmtabletten) - 2-mal 5 mg Apixaban (95,3% der Fälle) ^a - 2-mal 2,5 mg Apixaban (4,7% der Fälle) ^a	730 DDD 365 DDD
Vitamin-K-Antagonisten: - Phenprocoumon (98,95% der Fälle) ^b - Warfarin (1,05% der Fälle) ^b	182,5 - 547,5 DDD 121,7 - 486,7 DDD
a: Granger 2011 (8) b: AVR 2012 (4)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Nach der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2012 ist für Apixaban eine DDD von 5 mg angegeben (9), weil Apixaban zunächst zur Prophylaxe venöser Thromboembolien mit einer Dosis von 2-mal 2,5 mg zugelassen wurde.

In der neuen Indikation, Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien, beträgt die übliche Dosierung hingegen 2-mal 5 mg Apixaban und somit 2 DDD täglich.¹

Von den 9120 Patienten im Apixaban-Arm der ARISTOTLE-Studie wurde bei 428 (4,7%) die Dosis von 2-mal 5 mg auf 2-mal 2,5 mg reduziert (8). Diese Dosisreduktion ist dann vorzunehmen, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind: mindestens 80 Jahre, ein Körpergewicht von maximal 60 kg oder einen Serumkreatinin-Wert von mindestens 1,5 mg/dl (2). Der Anteil der Patienten mit Dosisreduktion basiert auf der ARISTOTLE-Studie. Zusätzlich fordert die Fachinformation eine Halbierung der Dosis bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) (2). Im Folgenden ist ein Anteil an Patienten mit reduzierter Dosis von 4,7% berücksichtigt. Da der ApU von Apixaban unabhängig von der Dosierung gestaltet wurde, ergeben sich hieraus kaum Konsequenz für die Berechnung der Kosten.

¹ Es ist beabsichtigt, die DDD an die neue Hauptindikation von Apixaban anzupassen. Danach entsprechen 10 mg Apixaban einer DDD.

VKA werden individuell dosiert mit einem angestrebten INR-Bereich von 2,0-3,0. Gemäß Fachinformation werden die meisten Patienten zwischen 1,5 und 4,5 mg Phenprocoumon eingestellt (5), (7). Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, haben eine Erhaltungsdosis zwischen 2,5 und 10 mg Warfarin täglich (6). Da die DDD nach der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2012 für Phenprocoumon 3 mg und für Warfarin 7,5 mg beträgt, entspricht der übliche Dosisbereich 0,5-1,5 DDD für Phenprocoumon und 1/3-1 1/3 DDD Warfarin (9).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 3-6: 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	
		Je Packung	Je DDD
Apixaban (ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten, 60 Stück, PZN: 8400035	110,55	108,50	1,81
Apixaban (ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten, 100 Stück, PZN: 1647784)	177,05	175,00	1,75
Vitamin-K-Antagonisten (100 Stück) ^a	17,54	14,94	0,15 (Phenprocoumon) bzw. 0,22 (Warfarin)
a: Festbetrag			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-6 gibt Auskunft über die Apothekenabgabepreise und die den gesetzlichen Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Festbetrag von Phenprocoumon wurde der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauertaxe,

Stand: 15.11.2012) entnommen (3). Die Preisangaben zu Apixaban basieren auf Informationen von Seiten des pharmazeutischen Unternehmens. Dabei ist die Erhöhung des Fixzuschlags von 8,10 auf 8,35 Euro beim Apothekenhonorar berücksichtigt, das ab Januar 2013 gilt. Den anstehenden Veränderungen der Packungsgrößenverordnung wurde nicht vorgegriffen. Nach deren Inkrafttreten wird für die N3-Packung eine Reichweite von 100 Tagen gefordert. Das entspräche einer Packungsgröße von 200 Tabletten ELIQUIS®. Die gesetzlichen Rabatte nach § 130, § 130a Abs. 1, 1a, 3a, 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V) wurden in Abzug gebracht. Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1, 1a wurde für alle Apixaban-Präparate abgelöst. Zukünftig wird diese Information auch in der Lauertaxe zu finden sein.

Da es sich bei der betrachteten Indikation um eine Dauertherapie handelt, werden im Folgenden die Präparate mit der größten Normgröße betrachtet. Zusätzlich weisen diese Präparate auch die günstigsten Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte je DDD auf. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde der gültige Festbetrag zur Berechnung der GKV relevanten Kosten herangezogen. Alle ausgewählten Präparate mussten auf dem deutschen Markt verfügbar und für die ambulante Arzneimittelversorgung zugelassen sein. Importarzneimittel wurden nicht berücksichtigt.

Apixaban (ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten, 60 Stück, PZN: 8400035):

Der Apothekenabgabepreis inklusive Mehrwertsteuer beträgt 110,55 Euro.

Da ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten zur Gruppe der patentgeschützten Arzneimittel gehört, werden folgende gesetzliche Rabatte in Abzug gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 SGB V für verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel: 2,05 Euro
- abgelöster Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1a SGB V (s. o.)

Es fallen keine Abzüge aufgrund des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V an.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 108,50 Euro pro Packung bzw. 3,62 Euro pro DDD.

Apixaban (ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten, 100 Stück, PZN: 1647784):

Der Apothekenabgabepreis inklusive Mehrwertsteuer beträgt 177,05 Euro.

Da ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten zur Gruppe der patentgeschützten Arzneimittel gehört, werden folgende gesetzliche Rabatte in Abzug gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 SGB V für verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel: 2,05 Euro.
- abgelöster Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1a SGB V (s. o.).

Es fallen keine Abzüge aufgrund des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V an.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 175,00 Euro pro Packung bzw. 1,75 Euro pro DDD.

Vitamin-K-Antagonisten (100 Stück)

Für die VKA ist die Festbetragsgruppe „Antikoagulantien, orale“ maßgeblich. Für eine Packungsgröße von 100 Tabletten (Phenprocoumon 3 mg bzw. Warfarin 5 mg) beträgt der Festbetrag 17,54 Euro.

Folgende gesetzliche Rabatte werden in Abzug gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 SGB V für verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel: 2,05 Euro.
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V: 0,55 Euro (10%).

Es fallen keine Abzüge aufgrund des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V an.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 14,94 Euro pro Packung bzw. 0,15 Euro pro DDD für Phenprocoumon und 0,22 Euro pro DDD für Warfarin.

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 3-7 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 3-7: 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
Apixaban (ELIQUIS® Filmtabletten)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	keine	keine	keine
Vitamin-K-Antagonisten	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	Bestimmung der Thromboplastinzeit	regelmäßig mindestens alle 3 - 4 Wochen	13 - 17

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (2) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnommen (5), (6).

Gemäß Fachinformationen der VKA ist eine Überwachung der Therapie angezeigt. Alle drei bis vier Wochen ist bei stabil eingestellten Patienten die TPZ als standardisierter INR-Wert zu

bestimmen. Damit erfolgt die TPZ-Bestimmung bei einem stabil eingestellten Patienten zwischen 13- und 17-mal pro Jahr. In der Anfangsphase einer Therapie und bei einer veränderten Situation des Patienten, z. B. Verordnung neuer Arzneimittel, die mit VKA interagieren, gesundheitliche Verschlechterung (z. B. Lebererkrankung, Herzinsuffizienz) oder eine abrupte Umstellung der Ernährungsgewohnheiten, ist eine engmaschigere Kontrolle der TPZ erforderlich (5), (6). In der folgenden Berechnung wird von stabil eingestellten Patienten ausgegangen. Eine vermehrte Messung zu Beginn einer Therapie und in Krisenzeiten ist hier nicht berücksichtigt. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden dadurch leicht unterschätzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Thromboplastinzeit (TPZ)	
<ul style="list-style-type: none"> • aus Plasma (GOP^a 32113) • aus Kapillarblut (GOP^a 32114) 	0,60 0,75
a: GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für beide betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß der Fachinformationen Patientenindividuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden (2), (5), (6). Ein regelhafter Unterschied zwischen den Alternativen besteht aber nur für die TPZ Messung unter VKA. Weitere ggf. erforderliche Untersuchungen und Laborwertbestimmungen werden nicht betrachtet, weil sie für beide Therapien als gleich hoch bewertet werden.

Gemäß Fachinformation der VKA ist eine regelmäßige Kontrolle der TPZ bei allen Patienten indiziert, die einen VKA erhalten (5), (6). Die Kosten pro Einheit betragen laut Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Gebührenordnungspositionen (GOP) 32113 0,60 Euro (10). 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. Da die vermehrten TPZ-Messungen in der Einstellungsphase und in kritischen Situationen des Patienten nicht berücksichtigt sind, ist hier von einer Unterschätzung der Kosten auszugehen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 ^b	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Apixaban (ELIQUIS [®] Filmtabletten)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	keine	0	0
Vitamin-K-Antagonisten	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	Bestimmung der TPZ	7,80 - 10,40 ^a	6 171 898,20 - 9 709 804,00

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

b: Es wurde immer zuletzt auf zwei gültige Nachkommastellen bei Euro-Beträgen gerundet. Die Rechenoperationen wurden mit nicht-gerundeten Zahlen durchgeführt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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 ^{b, c}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b, c}
Apixaban (ELIQUIS [®] Filmtabletten)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	1279,51 ^b	1 012 435 716,61- 1 194 594 278,66 ^b
Vitamin-K-Antagonisten	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patiente, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	35,07 - 92,22	27 752 019,3832- 86 098 325,88
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Der Anteil von Patienten mit Dosisreduktion wurde mit 4,7% anteilig berücksichtigt. (Tabelle 3-5).</p> <p>c: Es wurde immer zuletzt auf zwei gültige Nachkommastellen bei Euro-Beträgen gerundet. Die Rechenoperationen wurden mit nicht-gerundeten Zahlen durchgeführt.</p>			

Erhält ein Patient über ein Jahr Apixaban in der üblichen Dosierung von 2-mal 5 mg entstehen der gesetzlichen Krankenversicherung jährlich Kosten in Höhe von 1277,51 Euro. Als Grundlage für die Berechnung diente die Packung ELIQUIS[®] 5 mg 100 Stück (PZN: 1647784). Bei einem Teil der Patienten ist eine Reduktion der Dosis notwendig. Diese Patienten erhalten täglich 2-mal 2,5 mg Apixaban (s. a. Abschnitt 3.3.1). In der Zulassungsstudie ARISTOTLE wurde bei ca. 4,7 % der Patienten die Dosis halbiert (11), (12). Aufgrund der gewählten Preisgestaltung hat das einen geringen Einfluss auf die Jahrestherapiekosten für Patienten mit reduzierter Dosis. Sie liegen für die gesetzliche

Krankenversicherung bei 1320,07 Euro. Als Grundlage für die Berechnung diente die Packung ELIQUIS[®] 2,5 mg Filmtabletten 60 Stück (PZN: 8400035). Die Angaben der Jahrestherapiekosten pro Patient und der GKV in Tabelle 3-10 stellen jeweils einen gewichteten Mittelwert dar. Der Anteil der Patienten mit einer täglichen Apixabandosis von 2-mal 2,5 mg von 4,7% wurde berücksichtigt.

Patienten, die einen VKA erhalten, sollen auf einen INR-Bereich von 2,0-3,0 eingestellt werden. Gemäß Fachinformation wird das mit einer Dosis von 1,5-4,5 mg Phenprocoumon bzw. 5-10 mg Warfarin erreicht (5), (6). Zusätzlich ist bei stabil eingestellten Patienten regelmäßig die Bestimmung der TPZ in Form des INR erforderlich (5), (6). Daher fallen für die GKV zusätzliche Leistungen an. Diese betragen zwischen 7,80 und 10,20 Euro pro Jahr. In der Tabelle 3-10 wurde daher eine Spanne der jährlichen Therapiekosten angegeben. Als Grundlage für die Berechnung diente der Festbetrag abzüglich der gesetzlichen Rabatte sowie die Kosten der TPZ-Bestimmung (Tabelle 3-9).

Die Anzahl der Patienten wurde in Abschnitt 3.2 hergeleitet.

In der Tabelle 3-10 sind die jährlich anfallenden Therapiekosten dargestellt, die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach der Fachinformation regelhaft anfallen. Die Darstellung folgt den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Zusätzlich sind weitere Kostenfaktoren zu berücksichtigen, die für die GKV relevant sind. Der Kostenvergleich zwischen den verschiedenen Therapien sollte auch Kosten berücksichtigen, die der GKV als Folge des Versagens der Therapie entstehen. Daher wird im Folgenden auf Kosten eingegangen, die zwar nicht der derzeitigen Auslegung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) des BMG durch den G-BA im Hinblick auf den Begriff „Kosten im Rahmen der Anwendung gemäß Fachinformation“ entsprechen, die aber für die GKV relevant sind und sich unmittelbar mit der Arzneimittelanwendung kausal in Bezug setzen lassen.

In den Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die geeignet für eine Therapie mit VKA sind, verhindert Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant mehr Schlaganfälle (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Ein Schlaganfall ist nicht nur persönlich für den Patienten ein einschneidendes Ereignis, sondern hat auch für das GKV-System weitreichende monetäre Folgen.

Zusätzliche Kosten durch die Behandlung eines Schlaganfalls

Ein Schlaganfall führt zu hohen Folgekosten innerhalb des GKV-Systems. Im Erlangen Stroke Project (ESPro) wurden die durchschnittlichen jährlichen Kosten aus der GKV-Perspektive ermittelt. Das ESPro erhebt prospektive, Gemeinde-basierte Daten aus dem

Stadtgebiet Erlangen. Neben der Ermittlung der Schlaganfalls-Inzidenz werden die gewonnenen Daten zur Beobachtung des Langzeitverlaufs und der Prognose herangezogen. Das schließt die Kostenbetrachtung nach einem Schlaganfall mit ein. ESPro hat den Vorteil, dass es Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag der GKV liefert. Kolominsky-Rabas et al. haben in einer Krankheitskostenanalyse die monetären Folgen eines Schlaganfall im deutschen GKV-System untersucht.

In dieser Analyse wurden u.a. diejenigen Kosten ausgewiesen, die durch Patienten im ersten Jahr nach einem ischämischen Schlaganfall entstehen (13). Der Wert wurde um den Anteil der für die Pflegeversicherung relevanten Kosten in Höhe von 9% bereinigt (13). Somit verbleiben an GKV-relevanten Kosten je Schlaganfall 13 768 €.

Da die Kostenanalyse aus dem Jahr 2004 stammt, ist von einer Unterschätzung des Betrages auszugehen. Ungeachtet dieser Unterschätzung aber auch der Genese des Schlaganfalls kann dieser Wert als Proxy für die Kosten eines Schlaganfalles verwendet werden, die für die GKV durch jeden vermiedenen Schlaganfall eingespart werden.

Tabelle 3-L: Mittlere jährliche GKV-Kosten nach dem ersten Schlaganfall je Patient

Sektor-bezogene Kosten	Kosten je Patient in Euro	prozentualer Anteil an Gesamtkosten
Stationärer Bereich	5503	39,97%
Ambulanter Bereich	2687	19,52%
Rehabilitation	5578	40,51%
Gesamtkosten	13 768	
Quelle: verändert nach Kolominsky-Rabas 2006 (13).		

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Folgekosten im ersten Jahr nach einem Schlaganfall bei mindestens 13 768 € pro Patient liegen. Daher hat die Vermeidung jedes Schlaganfalls über die Nutzenperspektive des individuellen Patienten hinaus auch finanzielle Auswirkungen in Form von Einsparungen aus Perspektive der GKV.

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 erwartende Versorgungsanteile von ELIQUIS®

Die bisher gemachten Angaben zu den Jahrestherapiekosten von ELIQUIS® sind unter der theoretischen Annahme erstellt, dass die gesamte Population des Anwendungsgebiets entweder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Apixaban behandelt wird. (s. a. Tabelle 3-10). Für diese Patienten kann durch Behandlung mit Apixaban ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht werden. Dennoch wird sich aus vielen verschiedenen Gründen in der Versorgungsrealität eine Verteilung der Versorgungsanteile abbilden. Dabei sind nicht nur die zweckmäßigen Vergleichstherapie und Apixaban zu berücksichtigen, sondern auch andere Therapiealternativen wie z. B. die beiden anderen neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC, engl. novel oral anticoagulant) Dabigatranetexilat und Rivaroxaban (s. a. Modul 2 Abschnitt 2.1.2).

Die Herleitung von theoretischen Verordnungsanteilen ist mit diversen Unsicherheiten behaftet. Viele Faktoren beeinflussen die Marktdurchdringung und -entwicklung der verschiedenen Behandlungsalternativen. Beispielhaft seien hier Folgende genannt: die Akzeptanz der medikamentösen Behandlung der Ärzteschaft und der Patienten, die Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften und anderen Ärzteorganisationen und die Bewertung der Wirtschaftlichkeit aus der Perspektive der GKV.

Im Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die geeignet für eine Therapie mit VKA sind, ist mit einer Umsteuerung der medikamentösen Therapie von den VKA auf die NOACs zu erwarten. Mittelfristig kann von einem Verordnungsanteil der NOACs von ungefähr 50% ausgegangen werden. Derzeit sind neben Apixaban zwei weitere Arzneimittel in der Klasse der NOACs zur Schlaganfallsprophylaxe verfügbar (Dabigatranetexilat, Rivaroxaban). Unter Annahme gleichverteilter Marktanteile innerhalb der NOAC wird daher nach einer Anlaufphase für Apixaban von einem Versorgungsanteil von ca. 17% der Zielpopulation ausgegangen.

Die Indikationserweiterung von Apixaban dürfte nicht zu einer Ausweitung des Marktes führen. Die Patienten der Zielpopulation benötigen auch jetzt schon eine medikamentöse Versorgung und werden mit einem Arzneimittel behandelt (1), (14). Es wird lediglich zu einer Verschiebung innerhalb des Marktes kommen.

Da die Inzidenz des Vorhofflimmerns in den nächsten Jahren weiter zunehmen wird, ist unabhängig von den Versorgungsanteilen im Markt mit einer Zunahme der betroffenen Population zu rechnen (s. a. Abschnitt 3.2.3).

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Bei der Anzahl der Zielpopulation sind die Patienten zu berücksichtigen, die aufgrund der Kontraindikationen gemäß Fachinformation keine Apixaban-Therapie erhalten können. Laut Fachinformation darf Apixaban nicht bei folgenden Patienten angewendet werden (2):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
- Läsionen oder klinische Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten.

Die Kontraindikationen von Apixaban gemäß Fachinformation (s. a. Abschnitt 3.4.1) und die Raten zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse von 4,423% pro Jahr aus ARISTOTLE (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.3.1.25) sind in den oben genannten Zahlen berücksichtigt.

Ambulantes und stationäres Setting

Die Versorgung mit Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren erfolgt grundsätzlich im ambulanten Bereich. Eine Versorgung im stationären Setting ist als Ausnahmesituation zu sehen.

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.

Damit relativieren sich die zuvor dargestellten Jahrestherapiekosten. Unter den oben gemachten Annahmen werden von den 791 000 bis 934 000 Patienten der Zielpopulation 135 000 bis 159 000 mit Apixaban therapiert.

Die Jahrestherapiekosten reduzieren sich von ca. 1 010 853 000 bis 1 192 727 000 Euro auf ungefähr 171 845 000 bis 202 764 000 Euro (s. a. Tabelle 3-M) gemäß der in diesem Kapitel getroffenen Annahme innerhalb eines mittelfristigen Zeithorizonts.

Tabelle 3-M: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (insgesamt) – Marktanteil von 17%

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Anzahl Patienten ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Apixaban (ELIQUIS® Filmtabletten)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	1279,51	135 000 - 159 000	171 845 000 - 202 764 000
<p>a: Es wurde immer zuletzt auf zwei gültige Nachkommastellen bei Euro-Beträgen gerundet. Die Rechenoperationen wurden mit nicht-gerundeten Zahlen durchgeführt.</p> <p>b Werte auf Tausend gerundet</p>				

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.

Abschnitt 3.3.1: Fachinformationen, SPC und Leitlinien geben zuverlässige Angaben zu Therapiedauer. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Informationen entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und wurden direkt dem Fachinfoservice entnommen.

Abschnitt 3.3.2: Die Angaben zum Arzneimittelverbrauch finden sich in den Fachinformationen und wurden direkt dem Fachinfoservice entnommen. Die Angaben zur DDD entstammen der aktuellen Fassung der ATC-DDD-Klassifikation des WIdO (9).

Abschnitt 3.3.3: Die Festbeträge von ASS und Phenprocoumon wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauertaxe, Stand: 15.11.2012) entnommen (15), (3). Die Preisangaben zu Apixaban basieren auf Informationen von Seiten des pharmazeutischen Unternehmens. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen genutzt. Die Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel wurden direkt dem Fachinfoservice entnommen.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Fach- und Gebrauchsinformationen, Informationen zur ARISTOTLE-Studie aus CSR (s. a. Modul 4 B)

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).

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429.
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS[®] 2,5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
3. Lauer. Vitamin K-Antagonisten (Auszug aus der Lauertaxe). 15.11.2012.
4. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. *AVR2012.* p. 425-45.
5. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation. Phenpro AbZ 3 Tabletten. Blaubeuren: AbZ-Pharma GmbH; Mai 2010.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. Coumadin[®] 5mg. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; August 2008.
7. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformatio. MARCUMAR[®]. Bad Homburg: MEDA Pharma GmbH & Co. KG; Dezember 2010.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.
9. WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Berlin: WiDO; April 2012.
10. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand3/2012 - 32113 Quick-Wert, Plasma [Online-Datenbank]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); 2012 [19.07.2012]; Available from: <http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm>.
11. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS[®] 5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17.
13. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national

projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke. 2006 May;37(5):1179-83.

14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europeace. 2012 Oct;14(10):1385-413.

15. Lauer. Acetylsalicylsäure (Auszug aus der Lauertaxe). 15.11.2012.

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.

Aus den Fachinformationen ELIQUIS[®] 2,5 mg und ELIQUIS[®] 5 mg Filmtabletten ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA \geq II) folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Dosis ist 5 mg Apixaban, 2-mal täglich eingenommen. Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

Dosisanpassung

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens zwei der folgenden Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 Micromol/l)) ist die empfohlene Dosierung von Apixaban 2,5 mg, 2-mal täglich.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollten ebenfalls die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban, 2-mal täglich erhalten.

Allein aufgrund des Alters oder des Körpergewichts erfolgt keine Veränderung der Dosis (s. o.). Für das Merkmal Geschlecht ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Umstellung der antikoagulativen Therapie

Umstellung

- Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Apixaban (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen.

Umstellung von Therapie mit VKA auf Apixaban

- Bei Umstellung von Therapie mit VKA auf Apixaban sollte die Therapie mit Warfarin oder anderen VKA beendet werden. Die Behandlung mit Apixaban kann beginnen, sobald der INR-Wert $<2,0$ ist.

Umstellung von Apixaban auf VKA-Therapie

- Bei Patienten, die von Apixaban auf VKA-Therapie umgestellt werden, sollte Apixaban mindestens für die ersten zwei Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach zwei Tagen gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban und VKA sollte der INR-Wert vor der nächsten Apixaban-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ ist.

Spezielle Patientengruppen

Niereninsuffizienz

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

Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 Micromol/l), die ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Apixaban, 2-mal täglich erhalten.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) sollten ebenfalls die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Apixaban, 2-mal täglich erhalten.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Apixaban 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) kann es mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST >2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs = Upper Limit of Normal = ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Apixaban bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
- Läsionen oder klinische Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfraktionierte Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), niedermolekulare Heparine (Fondaparinux etc.), Heparinderivate, orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen müssen Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden. Es wird empfohlen, es bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit Apixaban abgebrochen werden.

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom[®] Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z. B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen.

Vorrübergehende Unterbrechung der Therapie

Das Absetzen von Antikoagulanzen, einschließlich Apixaban, wegen aktiver Blutungen, geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen erhöht das Thrombose-Risiko der Patienten. Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Wenn die Therapie mit Apixaban begründet unterbrochen werden muss, sollte sie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

Ältere Patienten

Die Kombination von Apixaban mit ASS sollte bei älteren Patienten aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Operationen und invasive Eingriffe

Apixaban sollte mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist.

Apixaban sollte mindestens 24 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist.

Wenn die Operation bzw. der invasive Eingriff nicht verschoben werden kann, sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abgewogen werden.

Die Therapie mit Apixaban sollte, unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase, nach dem invasiven Eingriff bzw. der Operation so bald wie möglich wieder aufgenommen werden.

Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, vor.

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: Lactose

Apixaban enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Interaktionen mit Inhibitoren von Cytochrom P-450 3A4 und P-Glykoprotein

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 Apixaban 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 CYP3A4 und/oder P-gp (z. B. Diltiazem, Naproxen, Amiodaron, Verapamil, Quinidin) ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentration von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. So führte Diltiazem (360 mg 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, Einmaldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP3A4, 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.

Interaktionen mit Induktoren von Cytochrom P-450 3A4 und P-Glykoprotein

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, Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen kontraindiziert.

Nach gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin (40 mg als Einzeldosis) mit Apixaban (5 mg als Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit Clopidogrel (75 mg einmal täglich) oder mit der Kombination von Clopidogrel 75 mg und ASS (162 mg einmal täglich) in Phase I-Studien zeigte sich keine relevante Verlängerung der Blutungszeit oder weitergehende Inhibition der Thrombozytenaggregation im Vergleich zu einer Anwendung von Thrombozytenhemmern ohne Apixaban. Änderungen in Gerinnungstests (PT, INR und aPTT) waren konsistent mit den Effekten von Apixaban allein.

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. Apixaban 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, ASS und Clopidogrel berichtet.

Wirkstoffe, die zu schweren Blutungen führen können, werden nicht zur gleichzeitigen Gabe mit Apixaban empfohlen, z. B. Thrombolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Thienopyridine (z. B. Clopidogrel), Dipyridamol, Dextran und Sulfipyrazon.

Andere Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Atenolol oder Famotidin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von 10 mg Apixaban und 100 mg Atenolol hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Apixaban. Nach der gleichzeitigen Gabe der beiden Arzneimittel war die AUC bzw. die C_{max} von Apixaban um 15% bzw. um 18% niedriger als bei alleiniger Verabreichung. Die Gabe von 10 mg Apixaban gemeinsam mit 40 mg Famotidin hatte keinen Einfluss auf die AUC oder die C_{max} 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 (IC₅₀ >45 µM) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 (IC₅₀ >20 µM). Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu 20 µM. 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 (0,25 mg einmal täglich), einem Substrat von P-gp, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die C_{max} von Digoxin. Folglich hemmt Apixaban nicht den P-gp vermittelten Substrattransport.

Naproxen: Die gleichzeitige Gabe von Einzeldosen von Apixaban (10 mg) und Naproxen (500 mg), 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 (100 mg), einem häufig eingesetzten Betablocker, bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Atenolol.

Aktivkohle

Die Gabe von Aktivkohle reduziert die Exposition mit Apixaban.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht. In der Milch bei Ratten wurde ein hohes Verhältnis zwischen der Konzentration in der Milch und der Plasmakonzentration in den Muttertieren (C_{max} ca. 8, AUC ca. 30) festgestellt, möglicherweise aufgrund eines aktiven Transportes in die Milch. Ein Risiko für Neugeborene und Kinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Apixaban verzichtet werden soll/die Behandlung mit Apixaban zu unterbrechen ist.

Fertilität

Tierstudien mit Apixaban haben keine Auswirkung auf die Fertilität ergeben.

Verkehrstüchtigkeit

Apixaban hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar. Eine Überdosierung mit Apixaban kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Im Falle von Blutungskomplikationen muss die Behandlung abgebrochen und die Ursache der Blutung bestimmt werden. Die Einleitung einer geeigneten Therapie, z. B. chirurgische Blutstillung oder Transfusion von gefrorenem Frischplasma, ist in Erwägung zu ziehen.

In kontrollierten klinischen Studien hatte oral verabreichtes Apixaban in Dosen bis zu 50 mg täglich über 3 bis 7 Tage (25 mg zweimal täglich über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen.

Bei gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg Apixaban die mittlere Apixaban AUC um 50% bzw. um 27% und hatte keinen Einfluss auf die C_{max} . Die mittlere Halbwertszeit von Apixaban wurde von 13,4 Stunden, wenn Apixaban allein eingenommen wurde, auf 5,3 bzw. 4,9 Stunden reduziert, wenn Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Apixaban gegeben wurde. Daher könnte die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Überdosierung oder versehentlichen Einnahme sinnvoll sein.

Wenn eine lebensbedrohliche Blutung mit den oben genannten Maßnahmen nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, kann die Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden. Allerdings liegen bisher noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban

vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

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

Infolge der konsistenten Ergebnisse von Apixaban in den zulassungsrelevanten Studien für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind, ist bei indikationsgemäßem Einsatz unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.3). Konsequenterweise gibt es auch keine verschiedenen Anforderungen an Patientengruppen

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.

Die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Apixaban sind im Anhang II-C des EPAR aufgeführt. Neben den Hinweisen aus der Fachinformation werden konkret folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gemacht:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird alle Ärzte, die Apixaban voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung stellen, bevor die Markteinführung in der neuen Indikation zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulären Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren erfolgt.

Das Schulungsmaterial (Verschreibungs-Leifaden für Ärzte und Patientenpausweis) wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt. Das genehmigte Schulungsmaterial wurde an die potenziell verschreibenden Ärzte versandt.

Der Verschreibungsleitfaden für Ärzte enthält Empfehlungen zu folgenden Punkten:

- Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Risikopatienten,
- Hinweise zur Umstellung von oder auf Apixaban,
- Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion,
- detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko,

- Operationen und invasive Eingriffe,
- zeitlich begrenzte Unterbrechung der Therapie,
- Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen und
- Anwendung von Blutgerinnungstests und deren Interpretation.

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

Infolge der konsistenten Ergebnisse von Apixaban in den zulassungsrelevanten Studien für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind, ist bei indikationsgemäßem Einsatz unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.3). Konsequenterweise gibt es auch keine verschiedenen Anforderungen an Patientengruppen.

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 neben den Hinweisen in der Produktinformation folgende Maßnahmen zur Risiko-Minimierung erforderlich sind. Die Tabelle 3-N beschreibt alle Maßnahmen zur Risiko-Minimierung („proposed risk minimization activities“). Die Angaben basieren auf dem des EU-RMP, der im EPAR von Apixaban veröffentlicht ist (1).

Tabelle 3-N: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für ELIQUIS®
Filmtabletten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Blutungen	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive einer verblindeten Adjudizierung der Blutungskomplikationen in den pivotalen klinischen Prüfungen</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen verpflichtet sich den Hämorrhagie SMQ (Standardized MedDRA query) zur Identifikation von Fällen schwerer Blutungen in den PSUR (Periodic Safety Update Reports) zu nutzen, um die Blutungskomplikationen darzustellen.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen verpflichtet sich, die finale Ergebnisse der Open-Label-Extension-Phase der AVERROES Studie (CV185048) den Arzneimittelbehörden zur Verfügung zu stellen, wenn diese verfügbar sind.</p> <p>Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird der „Targeted Bleeding Questionnaire“ für Meldungen mit exzessiven Blutungen nach der Zulassung (oder dem Inverkehrbringen) implementiert.</p>	<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> <p>Anleitung zur Anwendung von Apixaban in Hochrisikogruppen, wie ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Abschnitt 4.2</p> <p>Reduktion der Dosis, wenn 2 der 3 Kriterien erfüllt sind: mindestens 80 Jahre, ein Körpergewicht von maximal 60 kg oder einen Serumkreatinin-Wert von mindestens 1,5 mg/dl (133 µmol/l)</p> <p>Kontraindikation für Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind in Abschnitt 4.3</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Hinweis auf Vorsicht bei der Anwendung bei älteren Patienten, die Apixaban zusammen mit Acetylsalicylsäure erhalten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Information zu Wechselwirkungen mit anderen die Gerinnung beeinflussenden Arzneimitteln in Abschnitt 4.5 der Fachinformation</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation</p> <p>Zusätzliche Risk-Minimisation-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte - Patientenausweis - Entwicklungsplan für ein Antidot - Entwicklungsplan für einen Apixaban-Assay

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz beinhalten folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Data Monitoring Komitee beaufsichtigt alle laufenden Phase-3-Studien - ergänzende Erhebung von die Leber betreffenden Ereignissen - erhöhte Überwachung und Signaldetektion von die Leber betreffenden Ereignissen in klinischen Studien - Beurteilung der hepatischen Ereignissen durch ein externes verblindetes Hepatologen-Panel - 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 - In der Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung: Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden. - Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation - Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation
Potenzielle Risiken		
Lebererkrankungen	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz beinhalten folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Data Monitoring Komitee beaufsichtigt alle laufenden Phase-3-Studien - ergänzende Erhebung von die Leber betreffenden Ereignissen - erhöhte Überwachung und Signaldetektion von die Leber betreffenden Ereignissen in klinischen Studien - Beurteilung der hepatischen Ereignissen durch ein externes verblindetes Hepatologen-Panel - Ad hoc Kontakt mit Berichtenden von schwerwiegenden die Leber betreffenden Ereignissen 	<p>Darstellung der Behandlungsempfehlungen bei Leberfunktionsstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informationen zur Kontraindikationen in Abschnitt 4.3 - Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation - In der Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung: Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden. - Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation <p>Zusätzliche Risk-Minimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte - Patientenausweis

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
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 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-Minimierungs-Maßnahme ist derzeit nicht erforderlich.
Einsatz bei Kindern	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz und weitere Informationen durch Pädiatrisches Untersuchungsprogramm (PIP)	Beschreibung der Indikation in der Fachinformation 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 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 Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte Patientenausweis

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Operationen nach Hüftfraktur	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Hinweis in Abschnitt 4.1 der Fachinformation auf das Anwendungsgebiet VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
Afroamerikaner	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Es liegen nur wenige klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Apixaban bei Afroamerikanern aus Studien zur Prävention von Schalfanfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern vor. Alle routinemäßigen Risk-Minimisations-Maßnahmen werden angewendet.
Patienten mit Herzklappenfehlern oder künstlichen Herzklappen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Hinweis in Abschnitt 4.1 der Fachinformation auf das Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern
Potenzieller 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
Langzeittherapie > 3 Jahre	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Es liegen derzeit nur wenige klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Apixaban über mehr als 3 Jahre vor. Eine Risiko-Minimierungs-Maßnahme ist derzeit nicht erforderlich.

15 neurologische Ereignisse wurden insgesamt in 15 beendeten, abgeschlossenen oder andauernden Studien mit Apixaban über verschiedene Indikationen beobachtet. Das Kollektiv dieser 15 Studien umfasst mehr als 57 000 Patienten/Probanden. Dabei handelte es sich in sechs Fällen um ein Guillain-Barré-Syndrom, in drei Fällen um eine Amytrophe Lateralsklerose und in sechs Fällen um andere akute Polyneuropathien. 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

Da der Zusatznutzen in Modul 4 B Abschnitt 4.3 für das Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die für eine Therapie mit VKA

geeignet sind, belegt wurde, ist bei bestimmungsmäßigen Gebrauch kein Unterschied zwischen den Patientengruppen zu erwarten. Konsequenterweise gibt es auch keine verschiedenen Anforderungen an Patientengruppen.

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.

Im aktuellen Update der ESC-Leitlinie für das Management des Vorhofflimmers sind die NOACs inklusive Apixaban berücksichtigt (2). Weitestgehend werden die Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung aus den Fachinformationen aufgegriffen (s. a. Abschnitt 3.4.1). Im Detail wird auf den vorsichtigen Einsatz bei älteren Patienten, das Vorgehen bei renaler Insuffizienz, den Umgang mit Blutungen nach Schweregrad, das perioperative Management, den Einsatz bei ACS-Patienten oder bei Patienten mit Katheter-Ablation und die Bedeutung der Compliance bzw. Adhärenz des Patienten verwiesen (2).

Im Folgenden sind die weiteren Anforderungen aufgeführt.

Vor der Verordnung eines NOACs wird die Bestimmung der Nierenfunktion bei allen Patienten empfohlen. Bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion bis milder -insuffizienz wird ein Nierenfunktionstest einmal im Jahr empfohlen. Bei Patienten mit einer moderaten Niereninsuffizienz wird eine Überprüfung der renalen Leistung zwei bis dreimal pro Jahr empfohlen. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion kann eine Anpassung der Dosis notwendig werden (2).

Es wird eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Risikos der Blutungen empfohlen. Camm et al. empfehlen zur Abschätzung des Blutungsrisikos den HAS-BLED-Score (2).

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

Infolge der konsistenten Ergebnisse von Apixaban in den zulassungsrelevanten Studien für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind, ist bei indikationsgemäßem Einsatz unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (s. a. Modul 4 B Abschnitt 4.3). Konsequenterweise gibt es auch keine verschiedenen Anforderungen an Patientengruppen.

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 die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Apixaban. Die verfügbaren Quellen wurden mittels Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem EPAR, dem Risk-Management-Plan und dem Update der europäischen Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern entnommen.

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).

1. EMA. EPAR. ELIQUIS[®] 5 mg Filmtabletten.2012: Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413.