

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (Eliquis[®] Filmtabletten)

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Antithrombotika zu Behandlung und (Rezidiv-)Prophylaxe der TVT und LE	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Pharmakologischer Angriffspunkt von Apixaban innerhalb der Gerinnungskaskade (modifiziert nach (Turpie 2007))	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	Anstaltspackung
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
b.i.d.	zweimal täglich (lat. bis in die)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	Öffentlicher Europäischer Bewertungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
LE	Lungenembolie
NMH	Niedermolekulare/s Heparin/e
NVAF	nicht-valvuläres Vorhofflimmern
o.d.	einmal täglich (engl. once daily)
PZN	Pharmazentralnummer
s.c.	subkutan (lat. sub cutis)
t.i.d.	dreimal täglich (lat. ter in die)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TF	Gewebefaktor (engl. Tissue Factor)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktionierte/s Heparin/e
VKA	Vitamin-K-Antagonist/en
VTE	venöse Thromboembolien

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Apixaban
Handelsname:	ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten
ATC-Code:	B01AF02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
8400012	EU/1/11/691/001	2,5 mg	10
8400029	EU/1/11/691/002	2,5 mg	20
8400035	EU/1/11/691/003	2,5 mg	60
8400041	EU/1/11/691/004	2,5 mg	60 x 1
--- ^a	EU/1/11/691/005	2,5 mg	100 x 1
--- ^a	EU/1/11/691/006	5 mg	14
1647755	EU/1/11/691/007	5 mg	20
1647821 Bündelpackung 5x20	EU/1/11/691/007	5 mg	20 (AP)
--- ^a	EU/1/11/691/008	5 mg	56
1647778	EU/1/11/691/009	5 mg	60
1647784	EU/1/11/691/010	5 mg	100
--- ^a	EU/1/11/691/011	5 mg	168
1647809	EU/1/11/691/012	5 mg	200
--- ^a	EU/1/11/691/013	2,5 mg	168
--- ^a	EU/1/11/691/012	5 mg	28
10250465	EU/1/11/691/015	2,5 mg	200

a: diese Packungsgröße ist zurzeit nicht in Deutschland im Verkehr und besitzt daher keine PZN

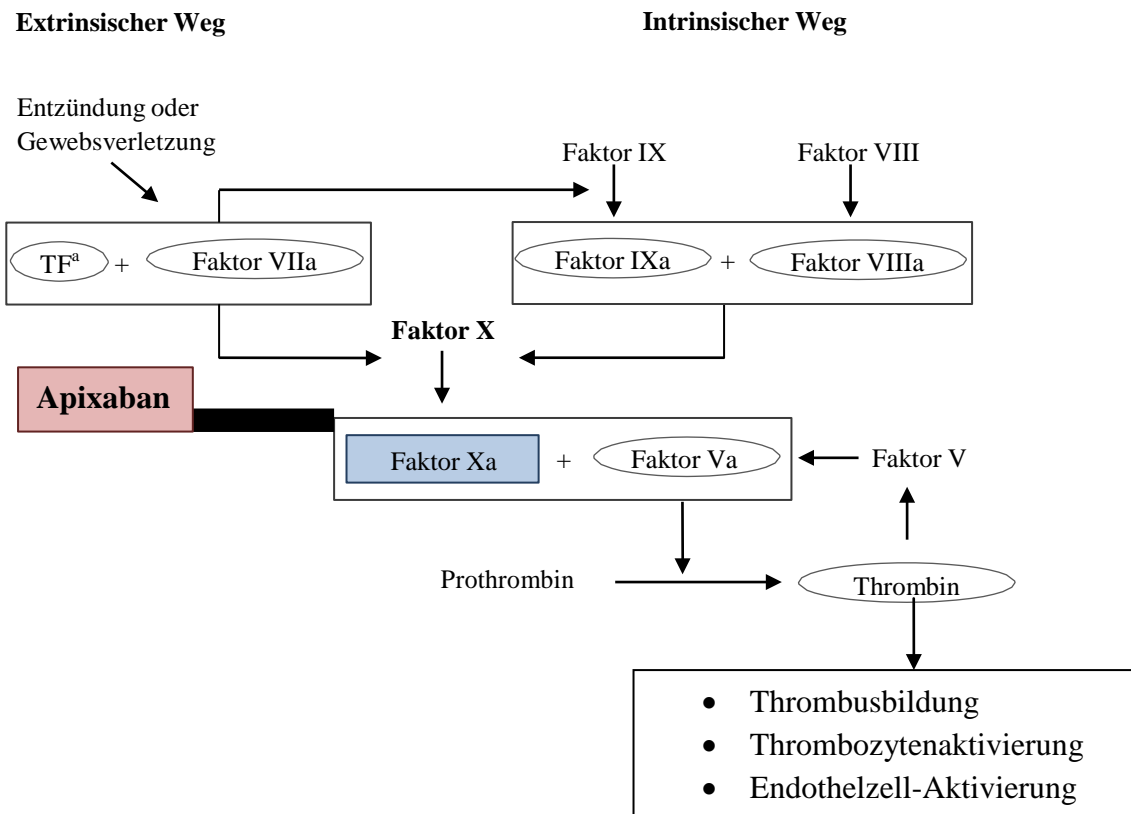
AP: Anstaltspackung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Apixaban ist ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Für diese antithrombotische Aktivität ist Antithrombin III nicht erforderlich. Apixaban hemmt die Aktivität des freien und Blutgerinnsel gebundenen Faktors Xa sowie der Prothrombinase. Apixaban hat keine direkten Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b).

Präklinische Studien mit Apixaban in Tiermodellen haben eine antithrombotische Wirksamkeit bei der Vorbeugung arterieller und venöser Thrombosen in Dosierungen gezeigt, unter denen die Hämostase erhalten blieb (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b).



a: TF: Gewebefaktor (engl. Tissue Factor)

Abbildung 2-1: Pharmakologischer Angriffspunkt von Apixaban innerhalb der Gerinnungskaskade (modifiziert nach (Turpie 2007))

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Anwendungsgebiet von Apixaban „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) (sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE) bei Erwachsenen“ sind in Deutschland parenterale Antikoagulanzen wie unfraktioniertes (Standard-)Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH) und Danaparoid (MSD SHARP & DOHME GmbH 2012) sowie orale Antikoagulanzen, z. B. Vitamin-K-Antagonisten (VKA), der direkte Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Bayer Pharma AG 2013a, 2013b) und der direkte Thrombininhibitor Dabigatranetexilat (Boehringer Ingelheim International GmbH 2014) zugelassen.

Die in dieser Indikation zugelassenen Wirkstoffe unterscheiden sich u.a. hinsichtlich Herstellung, Wirkmechanismus, Applikationsform und -häufigkeit, Elimination und Halbwertszeit (s. a. Tabelle 2-A).

Heparine sind Polysaccharide, die an Antithrombine, vor allem Antithrombin III, binden, welches durch diese Komplexbildung mit Heparin aktiviert wird und so zu einer Hemmung verschiedener Gerinnungsfaktoren führt. Da Heparine nicht aus dem Magen-Darm-Kanal aufgenommen werden können, müssen sie parenteral (intravenös oder subkutan) appliziert werden. Heparine sind zur initialen Antikoagulation bei TVT und LE indiziert. Standardheparin besteht aus mindestens 18 Monosacchariden und blockiert aufgrund dieser Kettenlänge nicht nur den Prothrombinasekomplex, sondern auch den Thrombinkomplex. Dadurch wird eine schnellere Gerinnungshemmung ermöglicht. UFH wird intravenös und/oder subkutan verabreicht. Die Dosierung wird über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) gesteuert, wodurch häufige Gerinnungskontrollen notwendig sind (Ratiopharm GmbH 2014). Zudem besteht das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) (Martel et al. 2005). Im Gegensatz zu UFH zeigen NMH (z. B. Enoxaparin) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b) eine geringere Affinität u. a. zu Plasmaproteinen, Thrombozyten und Endothelzellen. Dies führt zu einer besseren Bioverfügbarkeit, einer längeren Halbwertszeit sowie einer besser einschätzbaren Dosis-Wirkungsbeziehung. Eine Dosisanpassung über Gerinnungskontrollen ist nicht erforderlich. Die NMH werden subkutan injiziert. Gegenüber UFH besteht ein etwa 10-fach geringeres Risiko einer HIT (Linkins et al. 2012; Martel et al. 2005). Zu initialen parenteralen Antikoagulation werden NMH (Ausnahme sind Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz) aufgrund ihrer praktikableren Anwendbarkeit gegenüber UFH bevorzugt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Diese Empfehlung wird durch die Beobachtung eines vergleichbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils beider Heparine gestützt (Hull et al. 1992; Merli et al. 2001; Riess et al. 2003; Simonneau et al. 1993).

Fondaparinux ist ein indirekter, selektiver Faktor Xa-Inhibitor. Es wird in der initialen Antikoagulation subkutan über mindestens fünf Tage als Überbrückung bis zum Erreichen einer ausreichenden oralen Antikoagulation verabreicht (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2013). Im direkten Vergleich mit Enoxaparin zeigte Fondaparinux sich als nicht unterlegen in Wirksamkeit und Sicherheit (Büller et al. 2004b). Das Auftreten einer durch Fondaparinux induzierten HIT wird als unwahrscheinlich angesehen (Ahmed et al. 2007; Goldhaber 2012). Obwohl bei Patienten mit HIT nicht untersucht (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2013), empfehlen die Leitlinien den Einsatz von Fondaparinux in dieser Indikation (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Aktuelle Leitlinien sehen keinen hinreichenden Beleg zugunsten von Fondaparinux in der Behandlung der HIT (Linkins et al. 2012).

Danaparoid ist ein Gemisch aus Heparinoiden, das überwiegend mittels antithrombin-gesteuerter Hemmung von Faktor Xa antikoagulatorisch wirkt und für Patienten mit Kontraindikation gegen Heparine, z. B. Patienten mit einer HIT, zugelassen ist. In der Akutbehandlung wird Danaparoid intravenös, zur Prophylaxe subkutan appliziert (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010). Unter Danaparoid-Therapie werden regelmäßige Kontrollen der Anti-Xa-Aktivität empfohlen (Goldhaber 2012). Bei Patienten mit HIT mit oder ohne gleichzeitiger Thrombose empfehlen die aktuellen Leitlinien den bevorzugten Einsatz von Danaparoid gegenüber NMH oder VKA (Linkins et al. 2012).

Bei den VKA (z. B. Phenprocoumon) handelt es sich um orale Antikoagulanzen, die vornehmlich in der Leber die γ -Carboxylierung und damit die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Proteine C und S hemmen (Hirsh et al. 2001). Da die antithrombotische Wirkung der VKA erst nach etwa drei Tagen einsetzt, ist zur initialen Antikoagulation eine überbrückende parenterale Therapie erforderlich (Goldhaber 2012; Kearon et al. 2008). Die Dosierung der VKA wird über die Prothrombinzeit gesteuert, angegeben nach der International Normalized Ratio (INR). In der gegebenen Indikation wird eine Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 angestrebt (Büller et al. 2004a; Kearon et al. 2008). Die Dosisadjustierung über die INR macht engmaschige Gerinnungskontrollen erforderlich. Erschwert wird sie durch Wechselwirkungen zwischen VKA und anderen Medikamenten sowie Nahrungsmitteln und Alkohol (Hirsh et al. 2001). In der Konsequenz besteht durch die Möglichkeit einer Über- oder Unterdosierung ein schwer kalkulierbares Blutungs- oder Gerinnungsrisiko (Goldhaber 2004).

Nach Rivaroxaban ist Apixaban der zweite Vertreter der Klasse der neuen oralen direkten, selektiven Faktor Xa-Inhibitoren zur Behandlung und Rezidivprophylaxe der TVT und LE. Die Hemmung von Faktor Xa unterbricht den extrinsischen und intrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei die Bildung von Thrombin und Blutgerinnseln unterbrochen wird (Bayer Pharma AG 2013a, 2013b; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b). Beide Wirkstoffe unterscheiden sich u.a. im Hinblick auf Applikationshäufigkeit und Eliminationswege (San et al. 2012).

Ein weiterer selektiv wirkender antithrombotischer Wirkstoff ist Dabigatranetexilat, welcher zur Gruppe der direkten Thrombininhibitoren gehört. Das Prodrug Dabigatranetexilat zeigt selbst keine pharmakologische Aktivität und muss in vivo erst bioaktiviert werden. Nach peroraler Applikation wird das Molekül resorbiert und mittels katalytischer Esterase in der Leber und im Plasma zu Dabigatran hydrolysiert. Im Plasma hemmt die aktive Substanz Dabigatran als kompetitiver, reversibler direkter Inhibitor die Serinprotease Thrombin. Da Thrombin in der Gerinnungskaskade die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt, verhindert seine Hemmung folglich die Thrombusentstehung. Zusätzlich inhibiert Dabigatran freies und fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation (Boehringer Ingelheim International GmbH 2014). Die Behandlung mit Dabigatran ist im Anschluss an eine mindestens fünftägige parenterale Antikoagulation einzuleiten. Dabei wird empfohlen, Dabigatran 0-2 Stunden vor der nächsten vorgesehenen parenteralen Anwendung oder - bei fortlaufender parenteraler Antikoagulation, z. B. mit UFH - zum Zeitpunkt des Absetzens zu geben (Boehringer Ingelheim International GmbH 2014).

Der Vorteil dieser neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber den VKA liegt in der Verabreichung in fester Dosierung, Wirkeintritt innerhalb weniger Stunden, keine Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen und weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten (Goldhaber 2012). Darüber hinaus zeichnen sich die neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber den VKA durch eine vergleichbare Wirksamkeit bei gleichem oder sogar überlegenem Sicherheitsprofil, bezogen auf schwere Blutungen und Blutungen allgemein, aus (Agnelli et al. 2013a; Agnelli et al. 2013b; Bauersachs et al. 2010; Buller et al. 2012; Schulman et al. 2009).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Antithrombotika zu Behandlung und (Rezidiv-)Prophylaxe der TVT und LE

	UFH ^a	NMH ^b	Fondaparinux ^c	Danaparoid ^d	VKA ^e	Rivaroxaban ^{fi}	Dabigatran ^{gi}	Apixaban ^{hi}
Herstellung	Schweinedarm-Mukosa	Schweinedarm-Mukosa	synthetisch	Schweinedarm-Mukosa	synthetisch	synthetisch	synthetisch	synthetisch
Wirkmechanismus	indirekte Inhibition Prothrombinase- und Thrombin-komplex	indirekte Inhibition Prothrombinasekomplex	indirekte Faktor Xa-Inhibition	indirekte Faktor Xa-Inhibition	Inhibition Faktor II, VII, IX, XI	direkte Faktor Xa-Inhibition	direkte Thrombin-inhibition	direkte Faktor Xa-Inhibition
Antithrombin-abhängigkeit	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Applikationsform	intravenös / subkutan	subkutan	subkutan	intravenös / subkutan	oral	oral	oral	oral
Applikationshäufigkeit	i.v.: Dauerinfusion s.c.: b.i.d. oder t.i.d.	b.i.d.	o.d.	i.v.: Dauerinfusion 1 Wo.+ s.c.: b.i.d. 2 Wo.+	o.d.	b.i.d. / o.d.	b.i.d.	b.i.d.
Gerinnungskontrolle	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Wirkeintritt	i.v.: sofort s.c.: 20-30 Min.	30 Min.	2 Std.	4-5 Std.	2-3 Tage	2-4 Std.	ca. 2 Std.	3-4 Std.
Elimination	renal	überwiegend renal	überwiegend renal	überwiegend renal	überwiegend nicht renal	65% renal 35% nicht renal	80% renal 20% nicht renal	27% renal 73% nicht renal
Halbwertszeit	2 Std.	4-7 Std.	17-21 Std.	7 Std. (Thrombin-hemmung) / 25 Std. (Faktor Xa-Hemmung) ²⁸	ca. 6,5 Tage	5-13 Std.	12-14 Std.	12 Std.

a: z. B. Heparin-Natrium-25000-ratiopharm[®] (Ratiopharm GmbH 2014); b: z. B. Enoxaparin - Clexane[®] (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b); c: Arixtra[®] (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2013); d: Orgaran[®] (MSD SHARP & DOHME GmbH 2012); e: z. B. Phenprocoumon - Marcumar[®] (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010); f: Xarelto[®] (Bayer Pharma AG 2013a, 2013b); g: Pradaxa[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH 2014); h: Eliquis[®] (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b); i: Elimination der Wirkstoffe (Heidbuchel et al. 2013)

i.v.: intravenös; s.c.: subkutan (lat. sub cutis); b.i.d.: zweimal täglich (lat. bis in die); t.i.d.: dreimal täglich (lat. ter in die); o.d.: einmal täglich (engl. once daily)

Im Anwendungsgebiet von Apixaban „Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern“ (zum genauen Wortlaut der Fachinformation siehe Tabelle 2-4) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b) sind in Deutschland neben den bereits beschriebenen VKA und dem direkten Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban die Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) Acetylsalicylsäure (ASS) (z. B. (Bayer Vital GmbH 2013) und Clopidogrel (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2014a, 2014b) zugelassen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</p> <p>Relevanter Abschnitt 4.4 der Fachinformation: <u>Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen</u></p> <p>Eliquis wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.</p>	nein	28. Juli 2014	D

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

TVT: Tiefe Venenthrombose; LE: Lungenembolie

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation entnommen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	18.05.2011
Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II)	19.11.2012

VTE: venöse Thromboembolie/n; NVAf: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; NYHA: New York Heart Association

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden den Fachinformationen bzw. dem Öffentlichen Europäischen Bewertungsbericht (engl. European Public Assessment Report, EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) entnommen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b; European Medicines Agency (EMA) 2012).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Herstellerinformationen zum Arzneimittel und zu den anderen in den Indikationsgebieten in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen, die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf dem Fachinformationsverzeichnis Deutschland, Stand Juli 2014.

Dem zu bewertenden Arzneimittel liegt außerdem der EPAR der EMA, Stand September 2012, zugrunde (European Medicines Agency (EMA) 2012).

Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte zudem eine Literaturrecherche über PubMed sowie im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A. T. et al. 2013a. *Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism*. The New England journal of medicine 368 (8), S. 699–708.
2. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A. T. et al. 2013b. *Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism*. The New England journal of medicine 369 (9), S. 799–808.
3. Ahmed I., Majeed A. und Powell R. 2007. *Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update*. Postgraduate medical journal 83 (983), S. 575–582.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010. *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.: AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. S-2 Leitlinie (Version vom 01.06.2010)*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf, abgerufen am: 29.07.2014.
5. Bauersachs R. M., Berkowitz S. D., Brenner B. et al. 2010. *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. The New England journal of medicine 363 (26), S. 2499–2510.
6. Bayer Pharma AG 2013a. *Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten: (Stand: November 2013)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
7. Bayer Pharma AG 2013b. *Fachinformation. Xarelto® 15 mg Filmtabletten: (Stand: November 2013)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
8. Bayer Vital GmbH 2013. *Fachinformation Aspirin® N 100 mg, Aspirin® N 300 mg: (Stand Juni 2013)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
9. Boehringer Ingelheim International GmbH 2014. *Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln: (Stand Juni 2014)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 22.07.2014.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a. *Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/013064>, abgerufen am: 11.08.2014.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b. *Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014392>, abgerufen am: 11.08.2014.

12. Büller H. R., Agnelli G., Hull R. D., Hyers T. M., Prins M. H. und Raskob G. E. 2004a. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest 126 (3_suppl), S. 401S–428S.
13. Büller H. R., Davidson B. L., Decousus H. et al. 2004b. *Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial*. Annals of internal medicine 140 (11), S. 867–873.
14. Büller H. R., Prins M. H., Lensing A. W. et al. 2012. *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. The New England journal of medicine 366 (14), S. 1287–1297.
15. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Eliquis® - European Public Assessment Report: 20. September 2012. Procedure No.: EMEA/H/C/002148/X/04/G*. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu, abgerufen am: 25.06.2014.
16. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2013. *Fachinformation Arixtra® 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung, Fertigspritze: (Stand: April 2013)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
17. Goldhaber S. Z. 2004. *Pulmonary embolism*. The Lancet 363 (9417), S. 1295–1305.
18. Goldhaber S. Z. 2012. *Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie: Für die deutsche Ausgabe Knut Kröger. Teil 11 Kapitel 262*, in: Longo et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin Band 2*, vol. 2, 18. Aufl. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 2345–2352.
19. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. 2013. *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 15 (5), S. 625–651.
20. Hirsh J., Dalen J. E., Anderson D. R. et al. 2001. *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. Chest 119 (1 Suppl), S. 8S–21S.
21. Hull R. D., Raskob G. E., Pineo G. F. et al. 1992. *Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis*. The New England journal of medicine 326 (15), S. 975–982.
22. Kearon C., Kahn S. R., Agnelli G., Goldhaber S. Z., Raskob G. E. und Comerota A. J. 2008. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest 133 (6 Suppl), S. 454S–545S.
23. Linkins L.-A., Dans A. L., Moores L. K. et al. 2012. *Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 141 (2 Suppl), S. e495S–530S.

24. Martel N., Lee J. und Wells P. S. 2005. *Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis.* Blood 106 (8), S. 2710–2715.
25. MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010. *Fachinformation Marcumar® 3 mg: (Stand Dezember 2010).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.07.2014.
26. Merli G. J., Spiro T. E., Olsson C.-G. et al. 2001. *Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease.* Annals of internal medicine 134 (3), S. 191–202.
27. MSD SHARP & DOHME GmbH 2012. *Fachinformation Orgaran® 750 I.E. Injektionslösung: (Stand: August 2012).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.06.2014.
28. Ratiopharm GmbH 2014. *Fachinformation Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® Injektionslösung (Durchstechflaschen): (Stand Januar 2014).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
29. Riess H., Koppenhagen K., Tolle A. et al. 2003. *Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous low molecular weight heparin Certoparin compared with adjusted-dose intravenous unfractionated heparin in patients with proximal deep venous thrombosis.* Thrombosis and haemostasis 90 (2), S. 252–259.
30. San T. R., Chan M. Y. Y., Siong T. W. et al. 2012. *Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban.* Thrombosis 2012 (108983), S. 1–10.
31. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a. *Fachinformation Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg: (Stand September 2013).* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007202>, abgerufen am: 16.07.2014.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b. *Fachinformation Clexane® multidose 100 mg/ml: (Stand September 2013).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.07.2014.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2014a. *Fachinformation Iscover® 75 mg Filmtabletten: (Stand Januar 2014).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
34. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2014b. *Fachinformation Plavix® 75 mg Filmtabletten: (Stand Januar 2014).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.06.2014.
35. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. K. et al. 2009. *Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism.* The New England journal of medicine 361 (24), S. 2342–2352.
36. Simonneau G., Charbonnier B., Decousus H. et al. 1993. *Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the*

treatment of proximal deep vein thrombosis. Archives of internal medicine 153 (13), S. 1541–1546.

37. Turpie A. G. G. 2007. *Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 27 (6), S. 1238–1247.