

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Apixaban (ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten<sup>®</sup>)*

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

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.12.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>5</b>
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.....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	8
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Vergleich verschiedener Antithrombotika mit Anti-Faktor Xa-Aktivität .....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international .....	10

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Konzerneigene Zulassungsdatenbank – Zulassungsstatus Apixaban ..... 11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DDD	Daily Defined Dose
ELIQUIS	ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten mit Wirkstoff Apixaban
EPAR	European public assessment report
EU/EEC	Europäische Union/Europäischer Wirtschaftsraum
PZN	Pharmazentralnummer
FI	Fachinformation
NMH	Niedermolekulare Heparine
s.c.	subkutan
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WidO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen

## 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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Apixaban</b>
<b>Markenname:</b>	<b>ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht festgelegt</b> <b>B01AF (vom Hersteller für die Gruppe der Faktor-Xa-Inhibitoren bei der WHO beantragt)*</b> <b>B01AX08 (vom WIdO vorgeschlagen)**</b>

\* Der ATC-Code für Wirkstoffe wird von dem Collaborating Centre for Drug Statistics der Weltgesundheitsorganisation offiziell zur Klassifikation für Wirkstoffe von Arzneimitteln herausgegeben. Bis zum festgelegten Cut-off-Tag (01.10.2011) für die Erstellung dieses Dokuments lag noch kein ATC-Code für den Wirkstoff Apixaban vor (1). Der Pharmazeutische Hersteller hat die Aufnahme des ATC-Codes B01AF für die Wirkstoffgruppe der Faktor-Xa-Inhibitoren beantragt.

\*\*ELIQUIS ist auch Teil der Beschlussvorlage für neue Wirkstoffe des Jahres 2011 der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen zur anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V (herausgegeben vom Wissenschaftlichen Institut der AOK, WIdO). Hierin wird für Eliquis der ATC Code B01AX08 mit einer DDD von 5 mg oral vorgeschlagen (2).

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 2-2* an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
<b>PZN-8400012</b>	EU/1/11/691/001	2,5 mg	10
<b>PZN-8400029</b>	EU/1/11/691/002	2,5 mg	20
<b>PZN-8400035</b>	EU/1/11/691/003	2,5 mg	60
<b>PZN-8400041</b>	EU/1/11/691/004	2,5 mg	60 x 1 Tablette (unit dose)
----*	EU/1/11/691/005	2,5 mg	100 x 1 Tablette (unit dose)

\* diese Packungsgröße wird zurzeit nicht vermarktet und besitzt daher keine PZN

### 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 vollsynthetischer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa (3). Für seine antithrombotische Aktivität ist im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux kein Antithrombin III notwendig. Apixaban hemmt freien und fibrin gebundenen Faktor Xa sowie die Prothrombinase Aktivität. Apixaban hat keinen direkten Effekt auf die Thrombozytenaggregation, aber hemmt die Thrombozytenaggregation indirekt über seine Wirkung auf Thrombin (3). Aufgrund seines Wirkungsmechanismus durch Hemmung des Faktors Xa hemmt Apixaban die Thrombinbildung und die Blutgerinnungsbildung. Die Entstehung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien kann dadurch wirksam verhindert werden. Apixaban ist damit nach Rivaroxaban der zweite Vertreter der oralen Faktor Xa-Inhibitoren, der sich jedoch u.a. quantitativ in den Eliminationswegen unterscheidet (4).

*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*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der nachfolgenden Tabelle sind die wesentlichen Charakteristika verschiedener Antithrombotika aufgeführt:

Tabelle 2-3: Vergleich verschiedener Antithrombotika mit Anti-Faktor Xa-Aktivität

Parameter	NMH z.B. Enoxaparin (5)	Fondaparinux (6)	Rivaroxaban (7)	Apixaban (3)
Herstellung	Gemisch aus Polysacchariden aus Schweinedarmmukosa	vollsynthetisch	vollsynthetisch	vollsynthetisch
Molekulargewicht	4.000 – 6.000 Da	1.728 Da	436 Da	460 Da
Wirkmechanismus	Indirekte Faktor Xa- und IIa-Hemmung	Indirekte Faktor Xa-Hemmung	Direkte Faktor Xa-Hemmung	Direkte Faktor Xa-Hemmung
Wirkung abhängig von Antithrombin III	Ja	Ja	Nein	Nein
Applikationsform	Subkutan	Subkutan	Oral	Oral
Applikationshäufigkeit	1 mal täglich	1 mal täglich	1 mal täglich	2 mal täglich
Dosierung bei elektivem Hüft-/Knieersatz	40 mg	2,5 mg	10 mg	2,5 mg
Prophylaxebeginn	Präoperativ	Postoperativ	Postoperativ	Postoperativ
Heparininduzierte Thrombozytopenie	Ja 0,05 – 0,5%	Unwahrscheinlich	Nein	Nein
Thrombozytenbestimmungen	Ja	Nein	Nein	Nein
Bioverfügbarkeit	92% nach s.c.-Gabe	100% nach s.c.-Gabe	80 – 100% nach oraler Gabe	50% nach oraler Gabe
Elimination	Renal	64 – 77 % Renal	2/3 Renal 1/3 Fäzes	¼ renal ¾ Fäzes
Eliminationshalbwertszeit	6-8 Std.	17 Std.	7-11 Std.	12 Std.



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 2-4](#) 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	18. Mai 2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-4](#) zugrunde gelegten Quellen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation bzw. dem öffentlichen Europäischen Bewertungsbericht (EPAR) entnommen [\(3\)](#); [\(8\)](#).

### 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 2-5](#) 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 neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
„Kein weiteres Anwendungsgebiet“	

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-5](#) 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.

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 2-6](#) die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe [Tabelle 2-4](#)). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Deutschland (im Rahmen einer zentralen Zulassung)	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	18.05.2011	A
Geltungsraum EU/EEA	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	18.05.2011	A
Brasilien	Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation	04.07.2011	A
Schweiz/ Lichtenstein	Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation	26.08.2011	A
Australien	Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation	14.07.2011	A
a: Angabe der Kodierung analog <a href="#">Tabelle 2-5</a> ; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-6](#) zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Es wurde am 19.10.2011 eine Abfrage in der relevanten, konzerneigenen Zulassungsdatenbank durchgeführt. Das Ergebnis ist in nachfolgender Abbildung dargestellt.

Abbildung 1: Konzerneigene Zulassungsdatenbank – Zulassungsstatus Apixaban

Initial Application Number/ Supplement/Lifecycle Tracking Number		Submission Type	Filing Procedure	Initial Application/ Submission Filing Status	Initial Application/ Submission Approval/ Filing Date	MA Date	Withdrawal Date	Medicinal Product	Indication Filing Status
Indication VENOUS THROMBOSIS									
Country/Agency AUSTRALIA		Trademark/ Invented Name ELIQUIS							
PM-2010-01492-3-3	INITIAL APPLICATION	NATIONAL PROCEDURE	APPROVED	27-MAY-2010	14-JUL-2011			TABLET, FILM COATED 2.5 MG PER 1 TABLET	APPROVED
Indication VTE PREVENTION FOLLOWING HIP OR KNEE REPLACEMENT SURGERY									
Country/Agency BRAZIL		Trademark/ Invented Name ELIQUIS							
25351.423093/2010-88	INITIAL APPLICATION	NATIONAL PROCEDURE	APPROVED	30-JUN-2010	04-JUL-2011			TABLET, FILM COATED 2.5 MG PER 1 TABLET	APPROVED
25351.423093/2010-88	INITIAL APPLICATION	NATIONAL PROCEDURE	APPROVED	30-JUN-2010	04-JUL-2011			TABLET, FILM COATED 5 MG PER 1 TABLET	APPROVED
Country/Agency EUROPEAN UNION		Trademark/ Invented Name ELIQUIS							
	INITIAL APPLICATION	CENTRALISED PROCEDURE	APPROVED	22-FEB-2010	18-MAY-2011			TABLET, FILM COATED 2.5 MG PER 1 TABLET	APPROVED
Country/Agency SWITZERLAND/LIECHTENSTEIN		Trademark/ Invented Name ELIQUIS							
	INITIAL APPLICATION	NATIONAL PROCEDURE	APPROVED	21-APR-2010	26-AUG-2011			TABLET, FILM COATED 2.5 MG PER 1 TABLET	APPROVED

### 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.

Ziel der Informationsbeschaffung für das Modul 2 war es, publizierte Daten zu zugelassenen Anwendungsgebieten und allgemeine Angaben zum Wirkungsmechanismus zu identifizieren. Dafür wurde eine Suche bei PubMed durchgeführt mit den Stichworten Apixaban, Review, clinical study, english, german. Darüber hinaus ist der European public assessment report (EPAR) für Apixaban sowie die aktuellen Fachinformation der zitierten Antithrombotika als Informationsquellen benutzt worden.

2.1.1 Die Informationen sind dem EPAR bzw. der Fachinformation von Apixaban entnommen.

2.1.2 Die Informationen entstammen dem EPAR sowie Publikationen der Herstellerfirma zum Wirkungsmechanismus. Die Angaben zu anderen Antithrombotika entstammen der jeweilig aktuellen Fachinformation.

2.2.1 Die Angaben stammen aus der Fachinformation von ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten.

2.2.3 Es wurde eine interne Abfrage zum internationalen Zulassungsstatus von Apixaban durchgeführt.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) WHO. ATC/DDD Index 2011. 2011.
- (2) Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs.8 Satz5 SGB V; Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. 2011.
- (3) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5mg Filmtabletten. 2011.
- (4) Roser-Jones C, Becker RC. Apixaban: an emerging oral factor Xa inhibitor. J Thromb Thrombolysis 2010; 29(1):141-146.
- (5) Sanofi-Aventis. Fachinformation Clexane 20/40mg. [www.roteliste.de](http://www.roteliste.de) .2010.
- (6) GlaxoSmithKline. Fachinformation Arixtra 2,5mg/0,5ml Injektionslösung/Fertigspritze. [www.roteliste.de](http://www.roteliste.de) .2011.
- (7) Bayer Pharma. Fachinformation Xarelto 10 mg Filmtabletten. [www.roteliste.de](http://www.roteliste.de) .2011.
- (8) European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Eliquis. 2011.