

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

*Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)*

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

### **Modul 3 D**

*Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und  
Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden  
TVT und LE bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem  
Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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.....	10
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.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
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.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	109
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	114
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
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) .....	55
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	79
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).....	80
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	83
Tabelle 3-A: Mittlere TTR bei Patienten mit TVT oder LE aus einer nicht-interventionellen Datenbankstudie (IMS Health 2014) .....	20
Tabelle 3-B: Altersverteilung in Deutschland gemäß Zensus 2011.....	25
Tabelle 3-C: Tabellarische Darstellung der Zielpopulation.....	26
Tabelle 3-D: Prävalenz und Inzidenz von TVT und LE entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten von 2012 und 2013 .....	27
Tabelle 3-E: Tabellarische Darstellung der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren (2015-2019) – Untergrenze (basierend auf Diehm et al.) .....	29
Tabelle 3-F: Tabellarische Darstellung der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren (2015-2019) – Obergrenze (basierend auf einer nicht-interventionellen Datenbankstudie).....	29
Tabelle 3-G: Bibliographische Recherche in der Datenbank EMBASE über OvidSP .....	33
Tabelle 3-H: Bibliographische Recherche in der Datenbank MEDLINE über OvidSP .....	34
Tabelle 3-I: Ausschlusskriterien für die bibliografische Literaturrecherche.....	35
Tabelle 3-J: Dosierungsschemata der niedermolekularen Heparine .....	53

Tabelle 3-K: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel bei einem geschätzten Marktanteil von 8,0 % bis 10 % ..... 89

Tabelle 3-L: Dosierungsschema und maximale Tagesdosis von Apixaban in AWG D ..... 94

Tabelle 3-M: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-Risk-Management-Plan) ..... 109

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Jährliche VTE-Inzidenz bei Einwohnern von Worcester MA im Jahr 1986 nach Alter und Geschlecht .....	24
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz von VTE .....	36

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
aEMR	anonymized Electronic Medical Records
aPPT	activated Partial Thromboplastin Time
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BID	zweimal täglich
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
CYP	Cytochrom P450
DAV	Deutscher Apothekenverband
DDD	Definierte Tagesdosis (engl. Defined Daily Dose)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
I.E.	Internationale Einheit(en)
ICD	International Classification of Diseases
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LE	Lungenembolie/n
NMH	Niedermolekulare/s Heparin/e
NOAC	Neue orale Antikoagulanzen (engl. New Oral Anticoagulants)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NVAF	nicht-valvuläres Vorhofflimmern
P-gp	P Glykoprotein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PT	prothrombin time
PTS	Postthrombotisches Syndrom
QD	einmal täglich
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
rt-PA	rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator
SD	Standardabweichung (engl. Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich (engl. time in therapeutic INR range)
TVT	Tiefe Venenthrombose/n
UFH	Unfraktioniertes Heparin
ULN	oberer Grenzwert des Normbereichs (engl. Upper Limit of Normal)
VKA	Vitamin-K-Antagonist/en
VTE	Venöse Thromboembolie
VTEp	VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen
VTEt	VTE-Behandlung von rezidivierenden TVT und LE
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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 (ZVT) zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) sind niedermolekulare Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden. Die ZVT zur (parallel einzuleitenden) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen sind Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

### 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 13. Februar 2014 (Beratungsanforderung 2013-B-129) fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Der G-BA bestimmte folgende ZVT für das Anwendungsgebiet „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b):

Die ZVT zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer TVT bzw. einer LE sind niedermolekulare Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden. Die ZVT zur (parallel einzuleitenden) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen sind VKA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

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

*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.*

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-129). Da im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie erfolgt, war zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) keine weitere Informationsbeschaffung notwendig.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a.  
*Fachinformation Eliquis<sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014).* Verfügbar unter:  
<http://www.fachinfo.de/pdf/013064>, abgerufen am: 11.08.2014.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b.  
*Fachinformation Eliquis<sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014).* Verfügbar unter:  
<http://www.fachinfo.de/pdf/014392>, abgerufen am: 11.08.2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-129. Data on file.*

### 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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst die tiefe Venenthrombose (TVT) sowie die Lungenembolie (LE) und gehört zusammen mit Myokardinfarkt und Schlaganfall zu den drei häufigsten kardiovaskulär bedingten Todesursachen (Diehm et al. 1997; Goldhaber und Bounameaux 2012).

#### Risikofaktoren für das Entstehen einer venösen Thromboembolie (VTE)

Zu den prädisponierenden Risikofaktoren einer VTE zählen u.a. Immobilisation, Operation, Trauma, Tumorerkrankungen, Herzinsuffizienz, Infektionen, Thrombophilie, Rauchen, orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft und postpartale Phase, höheres Alter und Fettsucht (Anderson und Spencer 2003; Carson et al. 1992; Heit et al. 2000b; Kearon 2003). Eine bereits durchgemachte TVT oder LE begünstigt das Wiederauftreten der Erkrankung, wobei insbesondere bei Patienten mit einer begleitenden Tumorerkrankung oder einem idiopathischen Erstereignis ein erhöhtes Rezidivrisiko, oft mit fatalem Ausgang, besteht (Carson et al. 1992; Heit et al. 2000a; Lee et al. 2003; Prandoni et al. 1996; Prandoni et al. 1997). Das Risiko eines nicht-fatalen VTE-Rezidivs im ersten Jahr nach Diagnosestellung wird mit 5-10 % angegeben (Carson et al. 1992; Hansson et al. 2000; Heit et al. 2000a; Rodger et al. 2008). Die kumulative Inzidenz eines VTE-Rezidivs in einem Zeitraum von zwei bis fünf Jahren liegt zwischen 12,1 % und 24,6 % (Hansson et al. 2000; Prandoni et al. 1996) mit einer LE-Rate mit fatalem Ausgang nach fünf Jahren von 2,6 % (Hansson et al. 2000). Nach acht Jahren beträgt der Anteil einer wiederaufgetretenen VTE 30,3 % mit einer Gesamtmortalitätsrate von 29,8 % (Prandoni et al. 1996). Douketis et al. berichten für fünf gepoolte Studien bei Patienten mit LE über einen Nachbeobachtungszeitraum von drei bis zwölf Monaten eine Mortalitätsrate von 26,4 %, bezogen auf die Gesamtrate von LE-Rezidiven (Douketis et al. 1998).

#### Tiefe Venenthrombose (TVT)

Bei der TVT handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und / oder Muskelvenen durch Blutgerinnsel. Diese neigen zum appositionellen Wachstum und zur Embolisierung in die Lunge, mitunter auch durch ein offenes Foramen ovale in den großen Kreislauf. Die Thrombose kann als „Blutgerinnung am falschen Ort“ verstanden werden

(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Eine TVT kommt am häufigsten in der Vena femoralis (50 %), der Vena poplitea und den Unterschenkelvenen (je 20 %) sowie der Vena iliaca (10 %) vor (Herold 2013). Die Entstehung der TVT wird dabei im Wesentlichen durch drei Faktoren begünstigt: venöse Stase, Hyperkoagulabilität und Gefäßwandveränderungen, sog. „Virchow-Trias“ (Bagot und Arya 2008; Shaughnessy 2007). Die drei genannten Faktoren können zu Ausbildung und appositionellem Wachstum eines Thrombus mit Anhaften an der Gefäßwand führen (van Ramshorst et al. 1992) und damit zum teilweisen oder vollständigen Verschluss der betroffenen Vene (Cogo et al. 1993; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Während sich ein Teil der TVT durch Fibrinolyse oder andere antikoagulatorische Faktoren spontan wieder auflöst (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Kakkar et al. 1969), kommt es bei ausbleibender Fibrinolyse oder Thrombolyse in der Folge zu Entzündungsreaktionen an der betroffenen Stelle der Gefäßwand (Huck 2012; van Ramshorst et al. 1992), bindegewebiger Organisation des Thrombus (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Huck 2012; Kroegel und Reissig 2003) sowie Behinderung des venösen Blutabflusses durch unvollständige Rekanalisation (Huck 2012; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Die TVT führt darüber hinaus zu einer Schädigung der Venenklappen, die ihrerseits in einem venösen Reflux und einer venösen Hypertonie in den unteren Extremitäten resultiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Huck 2012; Kearon 2003).

Die wichtigste Komplikation einer akuten TVT ist die LE, die ihren Ursprung zu 60 % in den Oberschenkel- und zu 30 % in den Beckenvenen hat (Herold 2013). Die häufigste Spätfolge der TVT stellt das postthrombotische Syndrom (PTS) dar, das innerhalb der ersten zwei Jahre nach Auftreten einer symptomatischen TVT bei 20 bis 60 % der Patienten entsteht (Ashrani und Heit 2009; Brandjes et al. 1997; Kahn und Ginsberg 2002, 2004; Prandoni et al. 1996). Charakteristische Symptome des PTS sind Schmerzen, Schweregefühl und Schwellung des/r betroffenen Beins/e, die im Stehen und Gehen ausgeprägter sind als in körperlicher Ruhe oder im Liegen (Kahn und Ginsberg 2004; Kearon 2003). In seiner schweren Form kommt das PTS bei etwa 3 % (Kahn et al. 2008) bis 30 % der Patienten vor (Brandjes et al. 1997; Prandoni und Kahn 2009). Es kann einhergehen mit Varikose ohne / mit Ekzembildung, Lipodermasklerose, Hyperpigmentation, Ödemen und Ulzeration (Brandjes et al. 1997; Hopkins 1992; Kahn et al. 2008; Kearon 2003; Prandoni et al. 1996).

### ***Behandlung der TVT***

#### *Initiale parenterale Antikoagulation*

Das Ziel der Akutbehandlung der TVT besteht zum einen darin, das Risiko einer Embolisierung in die Lungenarterienstrombahn, bzw. bei gleichzeitig vorhandenem offenem

Foramen ovale in den systemischen Kreislauf, zu minimieren. Zum anderen gilt es, das Wachstum des entstandenen Thrombus zu limitieren und die Voraussetzungen für eine Thrombusauflösung durch körpereigene Fibrinolyse zu verbessern, um das Auftreten und den Schweregrad eines PTS zu vermindern (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Bei einer gesicherten TVT ist die sofortige therapeutische Antikoagulation erforderlich. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sollte mit der Behandlung unmittelbar begonnen werden, noch bevor die Ergebnisse der diagnostischen Tests vorliegen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Kearon et al. 2008).

Die initiale, parenterale Antikoagulation stellt die Basistherapie einer akuten TVT dar (Büller et al. 2004; Diehm et al. 1997; Goldhaber 2004; Goldhaber 2012; Kearon 2003; Kearon et al. 2008). Als Standardtherapeutika gelten, aufgrund ihres unmittelbaren Wirkeintritts, unfraktioniertes Heparin (UFH) - sog. Standardheparin -, niedermolekulares Heparin (NMH) und Fondaparinux. Letzteres kommt insbesondere bei heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) zum Einsatz. Die Behandlung mit einem dieser Wirkstoffe sollte über mindestens fünf Tage beibehalten werden (Goldhaber 2012; Kearon et al. 2008; Lee et al. 2003).

#### *Thrombus-beseitigende Maßnahmen*

Zu den Thrombus-beseitigenden, Gefäßlumen-eröffnenden Maßnahmen zählen Thrombolyse und Thrombektomie. Aufgrund behandlungsspezifischer Risiken mit teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen, sollten beide Methoden ausschließlich in spezialisierten Kliniken / Zentren zur Anwendung kommen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

#### *Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Zeitgleich zur initialen, parenteralen Antikoagulation bei VTE wird üblicherweise mit einer oralen Therapie begonnen, der sog. längerfristigen Antikoagulationstherapie (auch Sekundärprophylaxe) mit Kumارين bzw. VKA (Brandjes et al. 1997). Da diese Wirkstoffe ihre volle antikoagulatorische Wirkung erst nach etwa fünf Tagen erreichen, ist die initiale Antikoagulation während dieser Zeit fortzusetzen (Brandjes et al. 1997; Goldhaber 2004; Kearon et al. 2008; Lee et al. 2003). Standard ist dabei die Einstellung auf einen Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 und 3,0 (Büller et al. 2004; Gallus et al. 2000; Goldhaber 1998; Kearon et al. 2008; Lee et al. 2003; Schulman et al. 1995). Die überlappende Anwendung dient einer optimalen Versorgung des Patienten zu allen Zeitpunkten. Eine zeitliche Begrenzung der initialen Heparintherapie auf fünf Tage wird mit einem reduzierten Risiko einer HIT verbunden (Kearon et al. 2008).

Das Ziel der längerfristigen Antikoagulationstherapie ist es, die körpereigene Thrombolyse und damit die Rekanalisation der thrombotisch verschlossenen Venen zu fördern und venöse Thrombolie rezidive zu verhindern. Die empfohlene Dauer der längerfristigen Antikoagulationstherapie muss sich an Ätiologie, Verlauf und Rezidivrisiko der VTE orientieren. Sie umspannt einen Zeitraum von drei Monaten bis unbegrenzt, wobei eine Langzeitbehandlung als überlegen gegenüber einer Kurzzeitbehandlung angesehen wird

(Büller et al. 2004; Kearon et al. 2008). Eine unzureichende Sekundärprophylaxe bzw. eine vergleichsweise kürzere Therapiedauer erhöht das Rezidivrisiko einer VTE um etwa 20 % (Schulman et al. 1995; Schulman et al. 1997). Nach Agnelli et al. verzögert eine Sekundärprophylaxe über drei Monate hinaus ein VTE-Rezidiv lediglich bis zum Behandlungsende (Agnelli et al. 2001; Agnelli et al. 2003). Eine verlängerte Sekundärprophylaxe für VTE-Patienten mit hohem Rezidivrisiko, insbesondere für ein LE-Rezidiv, wird somit als beste Therapieoption angesehen (Agnelli et al. 2003).

#### *Verlängerte Sekundärprophylaxe*

Bei der verlängerten Sekundärprophylaxe (auch prolongierte Sekundärprophylaxe) soll das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis mit Abschätzung des Blutungsrisikos über den dritten oder sechsten Monat nach dem Ereignis hinaus berücksichtigt werden. Die verlängerte Sekundärprophylaxe kann, bei regelmäßiger Risiko-Nutzen-Analyse, zeitlich unbegrenzt sein. Große Blutungen treten bei Behandlung mit VKA (bei INR 2,0 – 3,0) in etwa ein bis drei pro 100 Patientenjahre auf; weniger große, aber klinisch immer noch relevante Blutungen sind etwa fünfmal häufiger. Die Blutungsrate ist insbesondere bei der Indikation einer verlängerten Sekundärprophylaxe über den dritten oder sechsten Monat nach dem Ereignis hinaus zu beachten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Kearon et al. 2012).

Von den neueren oralen Antikoagulanzen (engl. new oral anticoagulants, NOAC), zu denen direkte Thrombininhibitoren wie Dabigatranetexilat und direkte Faktor-Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban und Apixaban gehören, sind neben Apixaban auch Rivaroxaban und Dabigatranetexilat zur Behandlung der VTE zugelassen. Bisher finden sich hierzu noch keine Empfehlungen in den deutschen Leitlinien.

#### Lungenembolie (LE)

Bei der LE handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Eine LE entsteht, wenn sich ein Thrombus von der Gefäßwand löst, über den venösen Blutstrom in die Lunge gelangt und dort einen Verschluss eines Astes oder mehrerer Äste der Pulmonalarterien bedingt (Goldhaber 2004; Shaughnessy 2007). In den meisten Fällen resultiert die LE aus einer in den tiefen Bein- oder Beckenvenen gelegenen TVT (Goldhaber 2004; Tapson 2008). Anders formuliert, führt eine TVT in den tiefen Bein- oder Beckenvenen in mehr als 30 % (White 2003) bis 50 % (Diehm et al. 1997; Goldhaber et al. 1999; Tapson 2008) zu einer LE. Die Größe des Thrombus und die damit verbundene Intensität der pulmonalen Gefäßverengung sowie kardiopulmonale Begleiterkrankungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die hämodynamischen Auswirkungen der LE (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Schellhaaß et al. 2010). Bei der akuten LE kann es zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast und Wandspannung kommen, die ihrerseits über zunehmende Dilatation, Ischämie und Fehlfunktion der rechten Herzkammer letztlich zum Rechtsherzversagen mit Todesfolge führen können (Goldhaber 2012; Tapson 2008).

Eine LE führt bei etwa einem Drittel (Reißig und Kroegel 2004; Stein und Henry 1995) bis zur Hälfte (Heit et al. 1999) aller betroffenen Patienten zum Tod. Goldhaber et al. berichten eine ursächlich unmittelbar auf die LE zurückzuführende Mortalitätsrate innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung von 45,1 % (Goldhaber et al. 1999). 80 % der Patienten sterben innerhalb der ersten 2,5 Stunden nach Symptombeginn (Stein und Henry 1995). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer unmittelbaren Diagnostik bei gegebener klinischer Wahrscheinlichkeit einer LE und einer adäquaten Antikoagulation, letztere insbesondere bei Verdacht auf massive LE bereits vor endgültiger Diagnosestellung (Büller et al. 2004; Kearon et al. 2008; Tapson 2008). Das Übersehen bzw. die Nichtbehandlung einer TVT oder LE beinhaltet ein hohes Risiko für akute oder langfristige Morbidität und Mortalität, bedingt durch Progredienz der TVT, Entstehen neuer LE sowie langfristige Gewebeschädigung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Mittels zeitgerechter Antikoagulation lässt sich die Mortalität in Folge einer massiven LE von 30 % auf 2-8 % (Reißig und Kroegel 2004) oder sogar darunter (Barritt und Jordan 1960; Kakkar et al. 1977) senken. Unter akuter antikoagulatorischer Therapie beträgt der Anteil der Patienten mit TVT, die an LE sterben, lediglich etwa 1 % (Büller et al. 2004). Dismuke und Wagner beobachteten über einen Zeitraum von 14 Jahren einen Anstieg antikoagulatorischer Behandlung bei Krankenhauspatienten mit LE von 4 % auf 12,3 % und einen Rückgang der Mortalitätsrate von 8,8 % auf 2,7 % (Dismuke und Wagner 1986).

### ***Behandlung der LE***

Für die Akuttherapie der LE stehen die alleinige Antikoagulation und die rekanalisierenden Verfahren zur Verfügung. In jedem Fall schließt sich eine längere Phase der Sekundärprophylaxe mit VKA an (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Die sofortige Antikoagulation mit Heparin senkt Morbidität und Mortalität der LE; sie sollte bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit noch vor apparativer Bestätigung der Diagnose eingeleitet werden (Kearon et al. 2008). Die initiale Antikoagulation mit Heparin oder Fondaparinux sollte - analog zur TVT - mindestens fünf Tage erfolgen bzw. so lange beibehalten werden, bis unter der parallelen oralen Antikoagulation eine INR > 2,0 über mindestens 24 Stunden erreicht wurde (Kearon et al. 2008).

Die Therapie der LE sollte grundsätzlich nach der hämodynamischen Stabilität des Patienten ausgerichtet sein. Unterschieden werden ein

- niedriges Risiko: hämodynamisch stabil, ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion,
- mittleres Risiko: hämodynamisch stabil, mit rechtsventrikulärer Dysfunktion,
- hohes Risiko: hämodynamisch instabil, mit Schock (systolischer Blutdruck <100 mmHg, Puls > 100/min) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).



Als Therapieempfehlungen werden genannt:

- Antikoagulation, wie oben beschrieben, bei Patienten mit niedrigem Risiko,
- Antikoagulation oder in bestimmten Fällen systemische Thrombolyse bei Patienten mit mittlerem Risiko,
- systemische Thrombolyse mit begleitender Antikoagulation mit UFH oder, bei kontraindizierter Thrombolyse, die kathetergestützte Embolektomie bei Patienten mit hohem Risiko (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Die systemische Thrombolyse ist in erster Linie zur Behandlung der massiven, hämodynamisch instabilen LE indiziert (Dalen 2002; Goldhaber 2012; Hamel et al. 2001; Wan et al. 2004). Bevorzugt wird die peripher-venöse Infusion von 100 mg rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) über zwei Stunden (Goldhaber et al. 1992; Konstantinides et al. 2002; Meyer et al. 1992). Ziel der Thrombolyse sind die Auflösung des Thrombus, der zum Verschluss der Lungenarterie geführt hat, die Herabsetzung der pulmonalen Hypertonie durch Freisetzung neurohumoraler Transmitter wie Serotonin sowie die Verringerung des Rezidivrisikos einer LE durch Auflösung der TVT (Goldhaber 2012). Die bedeutsamste Komplikation während der Thrombolyse ist das Auftreten intrakranieller Blutungen (Dalen 2003; Goldhaber 2012; Hamel et al. 2001).

Die operative Entfernung eines pulmonalen Embolus (Embolektomie) ist für Patienten mit massiver, hämodynamisch instabiler LE indiziert, wenn eine systemische Thrombolyse nicht erfolgreich verlaufen oder kontraindiziert ist (Goldhaber 2004; Meyer et al. 2001; Shaughnessy 2007). Eine kathetergestützte Embolektomie stellt dabei die zu bevorzugende Alternative gegenüber der offenen Operation dar (Meyer et al. 2001). Nach erfolgter Embolektomie wird für die Patienten eine antikoagulatorische Therapie gleicher Intensität und Dauer empfohlen wie für Patienten ohne entsprechenden Eingriff (Kearon et al. 2008).

Die Unterschiede bezüglich Invasivität und Risiken der verschiedenen Therapieoptionen legen nahe, die Auswahl primär an der Prognose des Patienten auszurichten und dabei die Verfahren mit höherer Invasivität den Patienten mit schlechter Prognose und / oder hohem systemischem Blutungsrisiko vorzubehalten. Die entscheidende therapeutische Fragestellung ist, ob ein Patient mit der alleinigen Antikoagulation auskommen wird, oder ob zusätzliche Maßnahmen eingesetzt werden müssen. Dafür ist primär die hämodynamische Stabilität des Patienten ausschlaggebend (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

#### Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Besonderheiten finden sich uneinheitliche Angaben in der Literatur. Eine Reihe von Untersuchern berichten keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern bei Erstdiagnose einer VTE (Alikhan et al. 2004; Anderson et al. 1991; Kniffin et al. 1994; Nordström et al. 1992; Silverstein et al. 1998; White et al. 2005). Das Risiko eines VTE-Rezidivs nach Beendigung einer antikoagulatorischen Therapie finden einige

Untersucher bei Männern gegenüber Frauen erhöht (Christiansen et al. 2005; Kyrle et al. 2004; McRae et al. 2006; Rodger et al. 2008), andere erniedrigt (Coon et al. 1973) oder vergleichbar (Prandoni et al. 2007). Über eine höhere Inzidenzrate bei Männern mit zunehmendem Lebensalter wird ebenfalls berichtet (Heit 2006; Kierkegaard 1980; Silverstein et al. 1998). In einer Kohortenstudie an über 2.000 Patienten fanden Heit et al. eine um 44 % höhere Mortalitätsrate bei Männern im Verlauf von sieben Tagen nach Symptombeginn im Vergleich zu Frauen (Heit et al. 1999). Andere Untersucher berichten ein deutlich höheres Risiko einer VTE bei jüngeren Frauen gegenüber gleichaltrigen Männern, das sich mit höherem Alter wieder ausgleicht (Coon et al. 1973; Diehm et al. 1997).

Weitgehende Übereinstimmung herrscht hinsichtlich des Risikos einer VTE bei Frauen während der Schwangerschaft und insbesondere in der postpartalen Phase (Heit et al. 2005; James et al. 2006; Shaughnessy 2007; Simpson et al. 2001). Das relative Risiko einer VTE wird von Heit et al. mit 4,29 und einer Gesamtinzidenz von 199,7 Fällen pro 100.000 Frauenjahre angegeben, wobei das Risiko in der postpartalen Phase fünfmal höher lag als während der Schwangerschaft (Heit et al. 2005). Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva (insbesondere solche mit einem höheren Östrogengehalt) erhöht das Risiko einer VTE um das Zwei- bis Sechsfache (Christiansen et al. 2005; Inman et al. 1970; Lidegaard et al. 2002; Vessey und Doll 1968, 1969).

Der Zusammenhang zwischen Lebensalter und Entstehung einer VTE ist unbestritten. So wird übereinstimmend ab einem Alter von 40 Jahren von einem erhöhten Risiko berichtet (Anderson et al. 1991; Anderson und Spencer 2003; Hansson et al. 1997; Kierkegaard 1980; Kniffin et al. 1994; Tapon 2008), wobei sich das Risiko mit jeder weiteren Dekade in etwa verdoppelt (Anderson et al. 1991; Anderson und Spencer 2003; Hansson et al. 1997).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur längerfristigen „Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) sowie zur Prävention rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b). Eliquis<sup>®</sup> wird dagegen „nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit LE, die hämodynamisch instabil sind oder die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b).

Als Zielpopulation gelten daher hämodynamisch stabile Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer akuten symptomatischen TVT und/oder einer akuten diagnostizierten LE mit Rezidivrisiko. Die Zielpopulation wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallelen Phase III Studien untersucht (Studien CV185-056 und CV185-057). Eine Studie war zudem aktiv- (CV185-056 (Pfizer 2013a)), die andere placebo-kontrolliert (CV185-057 (Pfizer 2013b)). Apixaban erwies sich nach sechsmonatiger Behandlungsdauer im Vergleich zur Standardtherapie mit Enoxaparin / Warfarin als nicht unterlegen hinsichtlich

des primären Wirksamkeitsendpunktes - symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod - und als überlegen hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes - schwere Blutungen - (Studie CV185-056 (Pfizer 2013a; Agnelli et al. 2013b)). Im Vergleich zu Placebo zeigte Apixaban nach 12-monatiger verlängerter Sekundärprophylaxe im Anschluss an eine sechs- bis 12-monatige Antikoagulation eine statistisch signifikante Reduzierung symptomatischer rezidivierender VTE und Tod jeglicher Ursache ohne Zunahme der Rate schwerer Blutungen (Studie CV185-057 (Pfizer 2013b; Agnelli et al. 2013a)).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

In der VTE-Langzeittherapie mit VKA wird deren Dosierung auf eine Standard-INR von 2,0 bis 3,0 ausgerichtet (Büller et al. 2004; Gallus et al. 2000; Goldhaber 1998; Kearon et al. 2008; Lee et al. 2003; Schulman et al. 1995).

Eine INR-Adjustierung auf den therapeutischen Bereich und damit eine adäquate Dosierung der VKA erweist sich allerdings als schwierig, da deren antikoagulatorische Wirkung durch verschiedene pharmakodynamische Faktoren beeinflusst wird, die die Hämostase bei gegebenen Konzentrationen verändern (Brummel et al. 2001; Hirsh et al. 2001). Hierzu zählen beispielsweise die häufig auftretenden Wechselwirkungen der VKA mit anderen Medikamenten (z. B. Acetylsalicylsäure, nicht-steroidalen Entzündungshemmern oder Analgetika wie Paracetamol) sowie Nahrungs- und / oder Genussmitteln (Hirsh et al. 2001; Hylek et al. 1998). Die Regulierung einer adäquaten Dosierung über die INR wird zudem dadurch erschwert, dass Patienten unter antikoagulatorischer Therapie bei vergleichbarer INR eine große individuelle Variabilität der Prothrombin-induzierten Blutgerinnungsreaktion zeigen (Brummel et al. 2001), die in der Konsequenz ein schwer einschätzbares Blutungs- oder Gerinnungsrisiko durch Über- oder Underdosierung bedeutet (Goldhaber 2004).

Da aktuelle Versorgungsanalysen im therapeutischen Bereich (engl. time in therapeutic INR range, TTR) in Deutschland zurzeit nicht vorliegen, wurde eine IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Auswertung von ambulanten Patienten mit einer TVT oder LE in Auftrag gegeben (IMS Health 2014). Im Rahmen einer nicht-interventionellen Datenbankstudie (B0661049) wurden 933 Praxen mit 1.159 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Fachärzte, aus einem Panel von 2.500 Praxen ausgewählt. Über diese Auswahl wurden aus insgesamt 20 Millionen anonymized Electronic Medical Records (aEMR) eine Datenbasis aus 3.373.219 Patientendaten gebildet.

Es wurden dabei erwachsene Patienten mit relevanter International Classification of Diseases (ICD)-10 Code Diagnose für TVT (I80.1-I80.3) oder LE (I26) und vorhandenen INR-Laborwerten im Zeitraum 4/2011 bis 3/2014 eingeschlossen. Von den Patienten mussten dabei mindestens zwei INR-Werte verfügbar sein, deren Messung maximal 90 Tage auseinanderlag. Die Ermittlung des TTR-Werts (in Prozent) wurde anhand der Rosendaal-Methode (lineare Interpolierung zwischen aufeinanderfolgenden Werten, Summierung der Tage, die der Patient zwischen INR-Werten von 2,0 bis 3,0 verbringt, Prozentuierung an allen Tagen mit INR-Werten und Ermittlung der Statistiken über alle analysierten Patienten) durchgeführt. Die Auswertung ergab eine mittlere TTR für alle Patienten mit TVT (ohne LE) (n=3.570) von 54,9 % (SD: 28,5 %, Median: 59,3 %). Eine stratifizierte Betrachtung nach Alter (drei Kategorien 18-65 Jahre, 66-75 Jahre, >75 Jahre) und Geschlecht zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Männer (n=1.729) wiesen eine mittlere TTR von 55,2 % (SD: 28,9 %, Median: 59,9 %) und Frauen (n=1.841) eine mittlere TTR von 54,7 % (SD: 28,2 %, Median: 59,0 %) auf. Patienten in der Alterskategorie 18-65 Jahre (n=1.429) wiesen eine mittlere TTR von 53,0 % (SD: 29,5 %, Median: 57,8 %) auf. Patienten in den Alterskategorien 66-75 Jahre (n=930) und >75 Jahre (n=1.211) wiesen mittlere TTRs von 56,7 % (SD: 28,5 %, Median: 61,3 %) bzw. 55,8 % (SD: 27,2 %, Median: 59,5 %) auf (IMS Health 2014).

Für alle Patienten mit LE ohne TVT (n=2.522) ergab die Auswertung eine mittlere TTR von 57,1 % (SD: 28,0 %, Median: 61,8 %). Eine stratifizierte Betrachtung nach Alter (drei Kategorien 18-65 Jahre, 66-75 Jahre, >75 Jahre) und Geschlecht zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Männer (n=1.136) wiesen eine mittlere TTR von 57,8 % (SD: 28,3 %, Median: 62,5 %) und Frauen (n=1.386) eine mittlere TTR von 56,6 % (SD: 27,7 %, Median: 61,2 %) auf. Patienten in der Alterskategorie 18-65 Jahre (n=787) wiesen eine mittlere TTR von 56,2 % (SD: 29,3 %, Median: 62,1 %) auf. Patienten in den Alterskategorien 66-75 Jahre (n=767) und >75 Jahre (n=968) wiesen mittlere TTRs von 57,9 % (SD: 28,2 %, Median: 61,9 %) bzw. 57,3 % (SD: 26,7 %, Median: 61,3 %) auf (IMS Health 2014).

Patienten, die sowohl eine LE als auch eine TVT hatten (n=797) wiesen eine mittlere TTR von 57,7 % (SD: 26,5 %, Median: 60,3 %) auf. Eine stratifizierte Betrachtung nach Alter (drei Kategorien 18-65 Jahre, 66-75 Jahre, >75 Jahre) und Geschlecht zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Männer (n=391) wiesen eine mittlere TTR von 59,7 % (SD: 28,1 %, Median: 59,7 %) und Frauen (n=406) eine mittlere TTR von 59,1 % (SD: 24,7 %, Median: 60,8 %) auf. Patienten in der Alterskategorie 18-65 Jahre (n=286) wiesen eine mittlere TTR von 57,0 % (SD: 27,8 %, Median: 60,8 %) auf. Patienten in den Alterskategorien 66-75 Jahre (n=243) und >75 Jahre (n=268) wiesen mittlere TTRs von 59,7 % (SD: 25,1 %, Median: 63,0 %) bzw. 56,6 % (SD: 26,2 %, Median: 58,2 %) auf (IMS Health 2014).

Tabelle 3-A: Mittlere TTR bei Patienten mit TVT oder LE aus einer nicht-interventionellen Datenbankstudie (IMS Health 2014)

	<b>N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Median</b>
<b>Patienten mit TVT (ohne LE)</b>			
Gesamt	3.570	54,9 (28,5)	59,3
Männlich	1.729	55,2 (28,9)	59,9
Weiblich	1.841	54,7 (28,2)	59,0
Alter 18-65	1.429	53,0 (29,5)	57,8
Alter 66-75	930	56,7 (28,5)	61,3
Alter >75	1.211	55,8 (27,2)	59,5
<b>Patienten mit LE (ohne TVT)</b>			
Gesamt	2.522	57,1 (28,0)	61,8
Männlich	1.136	57,8 (28,3)	62,5
Weiblich	1.386	56,6 (27,7)	61,2
Alter 18-65	787	56,2 (29,3)	62,1
Alter 66-75	767	57,9 (28,2)	61,9
Alter >75	968	57,3 (26,7)	61,3
<b>Patienten mit LE und TVT</b>			
Gesamt	797	57,7 (26,5)	60,3
Männlich	391	56,2 (28,1)	59,7
Weiblich	406	59,1 (24,7)	60,8
Alter 18-65	286	57,0 (27,8)	60,8
Alter 66-75	243	59,7 (25,1)	63,0
Alter >75	268	56,6 (26,2)	58,2
N: Anzahl; LE: Lungenembolie/n; SD: Standardabweichung (engl. Standard Deviation); TVT: Tiefe Venenthrombose/n			

VKA hemmen die  $\gamma$ -Carboxylierung und damit die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Goldhaber 2012; Hirsh et al. 2001). Dadurch bedingte Blutungen bleiben das größte Risiko der Langzeit-Antikoagulation mit VKA (Agnelli et al. 2001; Agnelli et al. 2003; Landefeld und Beyth 1993; Kearon et al. 1999).

In der Literatur werden Inzidenzen von ein bis drei großen Blutungen pro 100 Patientenjahre berichtet. Weniger große, aber klinisch relevante Blutungen treten vier- bis fünfmal häufiger auf (Crowther et al. 2003; Finazzi et al. 2005; Kearon 2003; Ridker et al. 2003). Schwere

Blutungen finden sich besonders häufig im Magen-Darm-Trakt, in den Harnwegen und im Bindegewebe (Kearon et al. 1999; Landefeld und Beyth 1993).

Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfehlen daher, dass nicht nur in der initialen Phase der Antikoagulation, sondern auch regelmäßig in deren weiterem Verlauf das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis mit Abschätzung des Blutungsrisikos berücksichtigt werden sollte. Dabei ist die Blutungsrate insbesondere bei der Indikation zu einer verlängerten Sekundärprophylaxe über den dritten oder sechsten Monat nach dem Ereignis hinaus zu beachten. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Die Gabe von VKA in niedrigerer Dosierung (INR 1,5 bis 2,0) ist mit einer schlechteren Wirksamkeit hinsichtlich Rezidivprophylaxe bei vergleichbarem Blutungsrisiko verbunden (Kearon 2003). VKA sind laut AWMF-Leitlinien insbesondere kontraindiziert bei:

- hohem Blutungsrisiko
- Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z.B. großen Blutungen) und
- zwischenzeitlich aufgetretenen Gegenanzeigen (z.B. gastrointestinalem Ulkus) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Bei Patienten mit Kontraindikation gegen VKA wird gegenwärtig eine Langzeittherapie mit NMH empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010; Iorio et al. 2003; Kearon et al. 2008). In einer Meta-Analyse zeigten Iorio et al. nach dreimonatiger Initialtherapie ein statistisch nicht signifikant geringeres VTE- und Blutungsrisiko unter NMH im Vergleich zu VKA auf (Iorio et al. 2003). Bei Patienten mit begleitender Tumorerkrankung wird unter VKA ein höheres VTE-Rezidivrisiko bei unveränderter Blutungsrate (Lee et al. 2003; Lee et al. 2005) sowie eine höhere Mortalitätsrate infolge von massiven Blutungen berichtet (Meyer et al. 2002) als unter NMH-Therapie.

Jedoch besteht auch bei NMH ein erhöhtes Blutungsrisiko und, insbesondere bei Behandlung über fünf Tage hinaus, ein zusätzliches Risiko der Entwicklung einer HIT Typ II (Lee et al. 2003), die zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Zuständen führen kann (Shaughnessy 2007). Die Letalität bei einer HIT Typ II in Verbindung mit thrombotischen Komplikationen wird mit 20-30 % angegeben (Ahmed et al. 2007; Franchini 2005). Ein weiterer Nachteil der Heparine im Vergleich zu den VKA liegt in der Notwendigkeit einer täglichen Injektion.

Somit besteht über die derzeit vorhandenen Therapieoptionen hinaus der Bedarf an wirksameren und sichereren Therapeutika in der VTE-Langzeitbehandlung, nicht zuletzt aufgrund der Problematik bei der INR-gestützten Dosiskontrolle der VKA, dem daraus resultierenden schwer kalkulierbaren Blutungsrisiko sowie dem in der Konsequenz nach wie vor häufigen Therapieversagen. Diesen Bedarf könnten die neuen oralen Antikoagulanzen decken (Adam et al. 2012).

Apixaban ist ein Wirkstoff aus dieser Gruppe. Es hemmt selektiv den Faktor Xa und beugt so der Blutgerinnung und damit der Entstehung von Thromben vor. Im Gegensatz zu den VKA besitzt Apixaban eine lineare Pharmakokinetik, die die Einnahme des Medikaments in festen Dosierungen ermöglicht; regelmäßige Dosisanpassungen können entfallen. Apixaban zeigt einen raschen Wirkeintritt, der eine Übergangsphase überflüssig macht. Außerdem hat Apixaban ein günstigeres Wechselwirkungsprofil mit anderen Arzneimitteln als die VKA (Agnelli et al. 2013a; Agnelli et al. 2013b).

Die im Dossier vorgelegten klinischen Daten für Apixaban belegen, dass der Wirkstoff den Bedarf einer wirksamen und gleichzeitig verträglicheren VTE-Therapie besser als die ZVT bedienen kann (Pfizer 2013a, 2013b) (siehe Modul 4).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die VTE ist ein häufiges Krankheitsbild, das mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert ist (Anderson und Spencer 2003; Diehm et al. 2012; Nordström et al. 1992; Silverstein et al. 1998; White 2003). Die beiden Hauptmanifestationen der VTE sind dabei die tiefe TVT und die LE.

Für die Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz der VTE wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Exakte Zahlen zu Inzidenz oder Prävalenz der VTE liegen nicht vor, da beide Manifestationen mit spezifischen Herausforderungen bei der Abschätzung der Inzidenz oder Prävalenz der VTE verbunden sind. Bei der TVT sind es die schwierige Diagnose und der oftmals stille Verlauf, welche dazu führen, dass Angaben zu Prävalenz und Inzidenz mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind (Heit et al. 1999; Stein und Henry 1995). Auch die Angaben zur LE sind oft nicht absolut verlässlich, da bei einer LE die Diagnose häufig erst post mortem gestellt wird (Pineda et al. 2001). Diehm et al. vermuten, dass die Dunkelziffer der nicht erkannten LE wesentlich höher liegt und viele ungeklärte spontane Todesfälle auf unerkannte LE zurückzuführen sind (Diehm et al. 2012). Daher sind Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der VTE stark von den jeweiligen diagnostischen Standards abhängig.

Die Schätzungen der Inzidenz der VTE gehen teilweise weit auseinander. Diehm et al. schätzen die jährliche Inzidenz der VTE auf 1-2 Fälle pro 1.000 Personen ein. Der Anteil der

Lungenembolien wird dabei auf 60-200 / 100.000 Personen / Jahr eingeschätzt (Diehm et al. 2012). Diese Annahmen basieren auf einer systematischen Zusammenstellung verschiedener populationsbasierter, retrospektiver Kohortenstudien (Diehm et al. 2012). Bei Glynn et al. wird die Inzidenz von TVT und LE bei Frauen über 45 Jahren auf 120 / 100.000 / Jahr geschätzt (Glynn et al. 2007). Von Naess et al. wird die Inzidenz von TVT auf 93 / 100.000 Personen / Jahr und die Inzidenz von LE auf 50 / 100.000 Personen / Jahr unter erwachsenen Norwegern geschätzt (Naess et al. 2007). Eine ähnliche Inzidenz haben White et al. unter erwachsenen Kaliforniern festgestellt mit einer Inzidenz für TVT von 93 / 100.000 Personen / Jahr (White et al. 2005). Bei Oger wurde eine Inzidenz der TVT / LE von 124 / 100.000 Personen / Jahr unter erwachsenen Franzosen festgestellt (Oger 2000). Anderson et al. und Silverstein et al. kommen zu ähnlichen Inzidenzen für TVT / LE mit 107 / 100.000 Personen / Jahr und 117 / 100.000 Personen / Jahr (Anderson et al. 1991; Silverstein et al. 1998). Nordström et al. hingegen kommen zu wesentlich höheren Inzidenzen für TVT mit 160 / 100.000 Personen / Jahr (Nordström et al. 1992). Auch das Robert Koch-Institut (RKI) hat für Deutschland 2009 ähnliche Inzidenzen berichtet (Robert Koch-Institut (RKI) 2009).

Aufgrund der gefundenen relativ hohen Spannweite der gefundenen Inzidenz und Prävalenz der VTE – insbesondere im Zusammenhang mit den aus aktuellen Versorgungsdaten gewonnenen Werten (siehe Tabelle 3-D) – wurde zusätzlich eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hier wurden drei weitere potenziell relevante Literaturstellen identifiziert. Die zusätzlich identifizierten Quellen kommen zu vergleichbaren Schlussfolgerungen wie die bereits genannten Quellen (siehe Abschnitt 3.2.6). So gibt eine Studie aus Deutschland auf der Basis von AOK-Daten eine jährliche Inzidenz der LE von 55,3 bis 71,7 pro 100.000 Personen an (Kröger et al. 2012). Eine Studie aus den USA gab für die Bevölkerung europäischer Herkunft eine Inzidenzrate für VTE von 117,7 / 100.000 Personenjahre an (Heit 2005). Cohen et al. schätzten anhand eines Modells für sechs europäische Länder (Deutschland, Frankreich, Italien, Schweden, Spanien und das Vereinigte Königreich) eine Inzidenz von 148 / 100.000 Personenjahre für TVT und von 95 / 100.000 Personenjahre für LE (Cohen et al. 2007).

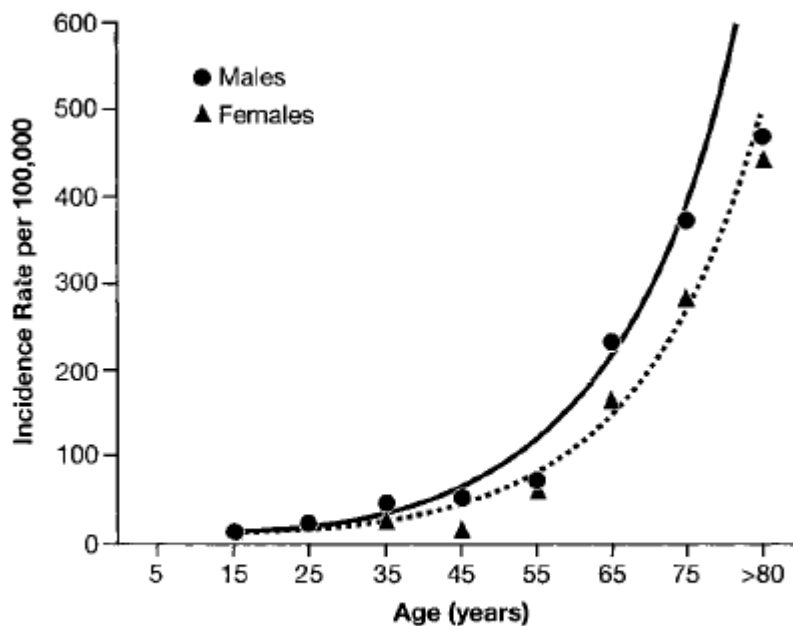
Zur Abschätzung der Inzidenz der VTE aus der verfügbaren Literatur wird daher von der Spannweite von 1-2 / 1.000 Personen / Jahr ausgegangen. Die meisten Quellen gehen von einer ungefähren 2:1 Aufteilung zwischen TVT und LE aus, wobei berücksichtigt werden sollte, dass eine LE in den meisten Fällen auf eine TVT zurückzuführen ist. Jüngste Untersuchungen von van Gent et al. unterstreichen die Existenz von LE, die nicht auf TVT zurückgeführt werden konnten. Diese scheinen am ehesten auf inflammatorische Prozesse nach Traumata zurückzuführen zu sein. Sie stellen jedoch eine Minderheit in der Ursache der LE dar (van Gent et al. 2014).

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, welche die Inzidenz der VTE beeinflussen können. Im Folgenden sollen die wichtigsten aufgeführt werden:



## Alter

Es ist in der Literatur hinreichend dargestellt, dass die Häufigkeit von VTE mit zunehmendem Alter stetig zunimmt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Zusammenhang nicht linear ist, sondern ab einem Alter von etwa 45 Jahren immer steiler zunimmt (Anderson und Spencer 2003; Diehm et al. 2012; Heit et al. 2000b; White 2003).



**Figure 1.** Annual incidence of VTE among residents of Worcester MA 1986, by age and sex. (Reproduced by permission from Anderson FA, et al. *Arch Intern Med.* 1991;151:933–938.)

Abbildung 1: Jährliche VTE-Inzidenz bei Einwohnern von Worcester MA im Jahr 1986 nach Alter und Geschlecht

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren weisen eine VTE-Inzidenz von 5 / 100.000 / Jahr auf (Anderson et al. 1991; Silverstein et al. 1998; White 2003). Bei Erwachsenen zwischen 50 und 59 Jahren konnte eine Inzidenz von 122-147 / 100.000 / Jahr nachgewiesen werden (Silverstein et al. 1998). Ab einem Alter von 60 Jahren ist die Inzidenz bei etwa 100-200 / 100.000 Personen / Jahr und erreicht eine Inzidenz von 450-600 / 100.000 / Jahr bei Erwachsenen ab 80 Jahren (Anderson et al. 1991).

Die landesspezifische Altersverteilung spielt also für die Inzidenz von TVT und LE eine maßgebliche Rolle. Da aber die oben aufgeführte Spannweite für die Inzidenz hauptsächlich auf Studien aus Ländern mit einer ähnlichen Altersverteilung wie Deutschland beruht (z.B. Frankreich, Norwegen, Schweden), ist eine weitere Adjustierung nicht notwendig.

Geschlecht

In den meisten Studien konnte kein maßgeblicher Unterschied in der Inzidenz von TVT und LE zwischen Männern und Frauen festgestellt werden (Anderson et al. 1991; Nordström et al. 1992; Silverstein et al. 1998). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sind Risikofaktoren, die zu einer höheren Inzidenz bei Frauen führen können (Diehm et al. 2012; Heit et al. 2000a; White 2003).

Herkunft und Ethnizität

In mehreren Studien konnte unabhängig voneinander nachgewiesen werden, dass das Risiko für eine TVT oder LE bei Kaukasiern und Afrikanern größer ist als bei Lateinamerikanern oder Asiaten. White et al. berichteten eine jährliche Inzidenz der idiopathischen VTE von 23 / 100.000 bei Kaukasiern, 29 / 100.000 bei Amerikanern mit afrikanischen Wurzeln, 14 / 100.000 bei Lateinamerikanern und 19 / 100.000 bei Bewohnern der Pazifikinseln (White et al. 1998). Wie dieser Unterschied in den Inzidenzen der TVT / LE zustande kommt, ist noch weitestgehend unklar, es werden aber unterschiedliche genetische Prädispositionen als Ursache vermutet.

Gemäß dem Zensus zum Stichtag 9.5.2011 des statistischen Bundesamts leben momentan ca. 80.219.695 Menschen in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2014).

Tabelle 3-B: Altersverteilung in Deutschland gemäß Zensus 2011

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
unter 3 Jahre	1018505	966018	1984523
3 bis unter 6 Jahre	1041011	984172	2025183
6 bis unter 15 Jahre	3485685	3309900	6795585
15 bis unter 18 Jahre	1195380	1133681	2329061
18 bis unter 25 Jahre	3325707	3194751	6520458
25 bis unter 30 Jahre	2455885	2416648	4872533
30 bis unter 40 Jahre	4763360	4731444	9494804
40 bis unter 50 Jahre	6756735	6594133	13350868
50 bis unter 65 Jahre	8081342	8247217	16328559
65 bis unter 75 Jahre	4246483	4788107	9034590
75 Jahre und mehr	2775848	4707683	7483531
Insgesamt	39145941	41073754	80219695

Für die Berechnung der Zielpopulation sind lediglich die Erwachsenen von Bedeutung, da Apixaban nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen ist, wodurch sich die Gesamtzahl der erwachsenen Frauen auf 34.679.983 und die Gesamtzahl der erwachsenen Männer auf 32.405.360 beläuft.

Weiterhin ist bei der Berechnung der Population mit einem Zusatznutzen der Anteil der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Versicherten zu berücksichtigen. In der deutschen Bevölkerung sind im Jahr 2011 ca. 69.803.000 Personen gesetzlich krankenversichert (Mitglieder und familienversicherte Angehörige) (Bundesministerium für Gesundheit 2012). Auf die Gesamtpopulation berechnet, bedeutet das, dass ca. 87 % der Bevölkerung in Deutschland GKV-Versicherte sind (Jahr 2011).

Tabelle 3-C: Tabellarische Darstellung der Zielpopulation

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2011)	80.219.695	(Statistisches Bundesamt 2014)
Inzidenz von VTE 1-2/1.000	80.220 – 160.440	(Diehm et al. 2012)
Abzüglich der Fälle bei Jugendlichen unter 18 Jahren (n=13.134.352) Inzidenz 0,5 -1/100.000	66 – 131	(Robert Koch-Institut (RKI) 2009)
Anteil der Erwachsenen	80.154 – 160.309	
Anteil der GKV-Versicherten: 87 %	69.734 – 139.469	(Bundesministerium für Gesundheit 2012)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl; RKI: Robert Koch-Institut ; VTE: venöse Thromboembolie		

Die oben dargestellte Zielpopulation stellt eine Überschätzung der tatsächlichen Zielpopulation dar, da der Anteil der Patienten mit einer hämodynamisch instabilen LE, die für eine Behandlung mit Apixaban nicht vorgesehen sind, nicht abgezogen wird. Dies liegt zum einen an der ohnehin schon großen Unsicherheit, mit welcher die Inzidenz und Prävalenz der LE in Deutschland behaftet ist und zum anderen am Mangel an Quellen zum Verhältnis hämodynamisch instabiler LE und nicht hämodynamisch instabiler LE. Eine valide Schätzung der Anzahl der Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist daher nicht möglich.

### Prävalenz und Inzidenz auf Basis von Versorgungsdaten

Ergänzend zur Darstellung der Inzidenz aus der Literatur wurde im Rahmen einer nicht-interventionellen Datenbankstudie (B0661049) aus Daten des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers die Prävalenz und Inzidenz der TVT und LE in Deutschland anhand von aktuellen Versorgungsdaten (IMS Health 2014) ermittelt. Dabei wurden 933 Praxen mit 1.159 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Fachärzte, aus einem Panel von 2.500 Praxen ausgewählt. Über diese Auswahl wurde aus insgesamt 20 Millionen aEMR eine Datenbasis aus 3.373.219 Patientendaten gebildet. Es wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit einer ICD-10 Diagnose für TVT (I80.1 – I80.3) oder LE (I.26) eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre 2012 und 2013. Im Falle der TVT wurden alle Patienten mit einer Diagnose I80.1 oder I80.2 eingeschlossen. Patienten mit der Diagnose

I80.0 wurden ausgeschlossen. Bei einer Diagnose I80.3 wurde auf die Kodiagnose geachtet, Patienten, bei denen eine Kodiagnose I80.1 oder I80.2 vorlag, wurden eingeschlossen. Von den Patienten, bei denen keine Kodiagnose I80.0 - I80.2 vorlag, wurden 78,3 % zufällig ausgewählt, da dies dem Verhältnis der TVT (I80.1 - I80.2) zu den oberflächlichen Venenthrombosen (I80.0) entspricht. Das Ergebnis wurde anschließend auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Genaueres zur Methodik befindet sich im angehängten Bericht (IMS Health 2014). Bei der Darstellung der Prävalenz und Inzidenz wird eine Auswertung der Daten ohne die Patienten mit der Diagnose I80.3 als Untergrenze angesetzt.

Tabelle 3-D: Prävalenz und Inzidenz von TVT und LE entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten von 2012 und 2013

	<b>Schätzer 95 % Konfidenzintervall (ohne I80.3)</b>	<b>Anteil GKV- Versicherte (87 %) (ohne I80.3)</b>	<b>Schätzer 95 % Konfidenzintervall</b>	<b>Anteil GKV- Versicherte (87 %)</b>
Prävalenz 2012	392.735 383.083 – 407.927	341.679 333.282 – 354.896	534.198 521.069 – 554.863	464.752 453.330 – 482.731
Prävalenz 2013	395.222 385.509 – 410.511	343.843 335.393 – 357.145	532.152 519.073 – 552.737	462.972 451.594 – 480.881
Inzidenz 2013	274.982 268.224 – 285.620	239.234 233.355 – 248.489	377.770 368.486 – 392.384	328.660 320.583 – 341.374
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (IMS Health 2014)				

Die auf Basis der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Auswertung ermittelte Patientenpopulation ist mit geschätzten 328.660 Neuerkrankungen wesentlich höher als die auf Basis der Literatur erwartete Patientenpopulation. Bei der nicht-interventionellen Datenbankstudie handelt es sich um eine Auswertung ambulanter Patienten. Es werden also, im Gegensatz zu den üblichen krankenhausbasierten Studien, auch rein ambulant versorgte Patienten erfasst. Allerdings werden Patienten, die ausschließlich stationär behandelt werden oder während des Krankenhausaufenthalts versterben, über diese Erhebungsmethode nicht erfasst. Auch bezüglich der Sicherheit der Diagnosestellung gelten hier die oben bereits erwähnten Limitationen.

Da die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz von TVT und LE in Deutschland, wie oben beschrieben, mit Unsicherheiten verbunden sind, wird folgendes Vorgehen bei der weiteren Darstellung der Zielpopulation angewendet:

Die auf der identifizierten Literatur basierte Abschätzung wird als Untergrenze bei der Darstellung der Zielpopulation verwendet. Der Schätzer für die Inzidenz der nicht-interventionellen Datenbankstudie wird als Obergrenze für die Darstellung der Zielpopulation 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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Da die Inzidenz der TVT und LE stark altersabhängig ist, wäre ein gradueller Anstieg der Zahl der Erkrankten mit einer fortschreitenden Alterung der Bevölkerung anzunehmen. Dies lässt sich jedoch in der Realität nicht belegen. Das RKI weist in seinem Themenheft zur Venenerkrankung der Beine im Abschnitt für akute Venenerkrankungen darauf hin, dass für Deutschland keine Zahlen zum zeitlichen Trend vorliegen (Robert Koch-Institut (RKI) 2009). Das RKI verweist jedoch auf eine Studie aus den USA, die zu dem Schluss kommt, dass die mittlere altersunabhängige Inzidenz der Erstthrombosen in einem beobachteten 25-Jahreszeitraum im Wesentlichen konstant war. Auch systematische Übersichtsarbeiten kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Es sollte dabei auch bedacht werden, dass, wie oben bereits beschrieben, die Diagnose der TVT und LE in der Praxis oft schwierig ist und oft übersehen oder falsch diagnostiziert werden (Diehm et al. 2012). In einer Übersichtsarbeit weisen Moerchel und Kröger auf eine Erfassung der vollstationären Patienten mit einer Hauptdiagnose I80 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis) oder einer Hauptdiagnose I26 (Lungenembolie) durch das RKI und das Statistische Bundesamt hin, die zeigt, dass zwischen den Jahren 2000 und 2005 die jeweiligen Inzidenzen weitgehend konstant waren (Moerchel und Kroeger 2007). Es kann dabei nicht aufgeklärt werden, wie die untersuchten Fälle der Hauptdiagnose I80 auf Thrombosen, Phlebitiden und Thrombophlebitiden verteilt waren (Moerchel und Kroeger 2007).

Es wird daher angenommen, dass sich die Inzidenzrate in den nächsten fünf Jahren in Deutschland nicht wesentlich ändern wird und weiterhin eine Inzidenz von 1-2 / 1.000 Personen / Jahr angenommen werden kann (Diehm et al. 2012).

Für die Vorausberechnung der Inzidenz wurde die Alterung der Bevölkerung anhand der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W2: „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze) (Statistisches Bundesamt 2009) in den betreffenden Altersgruppen sowie die von Diehm et al. publizierten Inzidenzraten 1-2 / 1.000 Personen / Jahr angenommen (Diehm et al. 2012). Der Anteil der Jugendlichen ist bei dieser Darstellung etwas größer, da bei der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes andere Alterskategorien dargestellt werden als im Zensus. Die daraus resultierende Unterschätzung der zu erwartenden Fälle sollte jedoch in Anbetracht der Inzidenzraten für 18-20-Jährige äußerst gering sein.

Tabelle 3-E: Tabellarische Darstellung der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren (2015-2019) – Untergrenze (basierend auf Diehm et al.)

Population	Anzahl Patienten				
	2015	2016	2017	2018	2019
Jahr					
Bevölkerung Deutschland insgesamt (in 1.000)	80.875	80.781	80.690	80.603	80.519
Inzidenz von VTE 1-2/1.000	80.875 – 161.750	80.781 – 161.562	80.690 – 161.380	80.603 – 161.206	80.519 – 161.038
Kinder und Jugendliche unter 20 Jahre (in 1.000)	14.253	14.131	13.996	13.888	13.796
Abzüglich der Fälle bei Jugendlichen unter 20 Jahren Inzidenz 0,5 -1/100.000	71 – 143	71 - 141	70 – 140	69 – 139	69 - 138
Anteil der Erwachsenen	80.804 – 161.608	80.710 – 161.421	80.620 – 161.240	80.534 – 161.067	80.450 – 160.900
Anteil der GKV-Versicherten: 87 %	70.299 – 140.599	70.218 – 140.436	70.139 – 140.279	70.065 – 140.128	69.992 – 139.983
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VTE: venöse Thromboembolie					

Tabelle 3-F: Tabellarische Darstellung der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren (2015-2019) – Obergrenze (basierend auf einer nicht-interventionellen Datenbankstudie)

Population	Anzahl Patienten				
	2015	2016	2017	2018	2019
Jahr					
Bevölkerung Deutschland insgesamt (in 1.000)	80.875	80.781	80.690	80.603	80.519
Inzidenz von VTE 45,072 / 10.000	364.519	364.095	363.685	363.293	362.914
Kinder und Jugendliche unter 20 Jahre (in 1.000)	14.253	14.131	13.996	13.888	13.796
Abzüglich der Fälle bei Jugendlichen unter 20 Jahren Inzidenz 0,5 -1/100.000	71 – 143	71 – 141	70 – 140	69 – 139	69 – 138
Anteil der Erwachsenen	364.376 – 364.448	363.954 – 364.024	363.545 – 363.615	363.154 – 363.224	362.776 – 362.845
Anteil der GKV-Versicherten: 87 %	317.007 – 317.070	316.640 – 316.701	316.284 – 316.345	315.944 – 316.005	315.615 – 315.675
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;; VTE: venöse Thromboembolie					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Apixaban	80.154 – 377.770	69.734 – 328.660
* es wurden die Angaben zur Inzidenz von Diehm et al. als Untergrenze verwendet und die Angaben aus der retrospektiven Datenbankstudie als Obergrenze, eine Korrektur um die Anzahl hämodynamisch instabiler Patienten erfolgt anhand des relativ großen Wertebereiches nicht.		

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bezieht sich auf die Inzidenzrate aus der Übersichtsarbeit von Diehm et al. und den im Themenheft des RKI 2009 veröffentlichten Inzidenzraten (Diehm et al. 2012; Robert Koch-Institut (RKI) 2009). Da keine gesicherten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der TVT und LE aus Deutschland vorliegen, kann der Anteil der hämodynamisch instabilen Patienten, für die eine Behandlung mit Apixaban nicht vorgesehen ist, nicht valide geschätzt werden. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation stellt daher eine leichte Überschätzung dar.

In der deutschen Bevölkerung sind im Jahr 2011 ca. 69.803.000 Personen gesetzlich krankenversichert (Mitglieder und familienversicherte Angehörige) (Bundesministerium für Gesundheit 2012). Auf die Gesamtpopulation berechnet, bedeutet das, dass ca. 87 % der Bevölkerung in Deutschland GKV-Versicherte sind (Jahr 2011). Es finden sich in der Literatur keine Hinweise dafür, dass Patienten mit TVT und LE eine diesbezüglich abweichende Verteilung einnehmen.

### 3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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	Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	beträchtlich	69.734 – 328.660
* es wurden die Angaben zur Inzidenz von Diehm et al. als Untergrenze verwendet und die Angaben aus der retrospektiven Datenbankstudie als Obergrenze, eine Korrektur um die Anzahl hämodynamisch instabiler Patienten erfolgt anhand des relativ großen Wertebereiches nicht.			

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.

Entsprechend des Zensus des statistischen Bundesamtes leben in Deutschland 80.219.695 Personen. Die Inzidenz der TVT und LE ist dabei sehr unterschiedlich, wenn die Inzidenzen aus der Literatur mit aktuell in einer nicht-interventionellen Datenbankstudie erhobenen Inzidenzen verglichen werden. Erstere gehen von 1-2 / 1.000 / Jahr Patienten mit einer TVT oder LE aus. Bei der nicht-interventionellen Datenbankstudie wurde eine Inzidenz von 4,51 / 1.000 / Jahr an ambulanten Patienten mit TVT und LE für das Jahr 2013 ermittelt. Verwendet man die literaturbasierten Inzidenzen als Untergrenze und die Inzidenzen der nicht-interventionellen Datenbankstudie als Obergrenze für die Schätzung, ergibt sich eine Gesamtpopulation von 80.154 – 377.770 erwachsenen Patienten mit einer TVT oder LE. Der Anteil der GKV-Patienten wird dabei auf 69.734 – 328.660 geschätzt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern



*erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Um Informationen für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 zu erhalten, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurde am 13.06.2014 bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit dem Suchbegriff „Behandlung der tiefen Venenthrombose“ nach einer Leitlinie im Indikationsgebiet gesucht. Ergebnis dieser Recherche waren 19 Treffer, wovon ein Treffer relevant war und die im Text verwendete Leitlinie identifiziert: Die AWMF-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie: AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. S-2 Leitlinie (Version vom 01.06.2010)" wurde als Grundlage für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 herangezogen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Im Literaturverzeichnis dieser Leitlinie wurden weitere relevante Quellen (Primärliteratur) identifiziert.

Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden auf der Homepage des Robert Koch-Instituts (RKI) am 19.06.2014 nach relevanten Daten gesucht. In einer ersten Recherche wurden mit dem Schlagwort „Tiefe Venenthrombose“ fünf Treffer gefunden, wovon ein Heft der Gesundheitsberichterstattung zu „Venenerkrankungen der Beine“ (Robert Koch-Institut (RKI) 2009) als relevant eingestuft wurde. Eine zusätzliche Recherche nach „Lungenembolie“ identifizierte 11 Treffer, wobei ebenfalls das genannte Themenheft der Gesundheitsberichterstattung als relevant identifiziert wurde (Robert Koch-Institut (RKI) 2009). Außerdem wurde eine Handrecherche in Google mit den Suchbegriffen „Epidemiologie venöse Thromboembolie“ und „epidemiology venous thromboembolism“ zur Identifikation weiterer Quellen durchgeführt.

Zusätzlich wurde für die Beschreibung der epidemiologischen Aspekte von VTE und Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Recherche nach Publikationen zur Epidemiologie in der Indikation VTE (TVT und LE) erfolgte am 13.08.2014 über die Plattform Ovid in den

Literaturdatenbanken EMBASE und MEDLINE. Dazu wurden Begriffe für die Indikation VTE (TVT, LE) durch den Booleschen Operator AND mit epidemiologischen Suchbegriffen für Inzidenz, Prävalenz und Häufigkeiten verknüpft. Die Suche wurde dann 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 in der jeweiligen Datenbank verfügbare Schlagwörter über den Booleschen Operator OR mit mehreren Synonymen in Titel und Abstracts kombiniert (für EMBASE siehe Tabelle 3-G, für Medline Tabelle 3-H). Die Suche wurde abschließend auf „humans“ und Publikationen in den Sprachen deutsch oder englisch beschränkt. Die Recherche ergab insgesamt n=313 Treffer (davon 213 in EMBASE und 100 in MEDLINE), von denen n=30 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=283 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 3-I). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=280 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die Überprüfung der Relevanz der verbliebenen n=3 Publikationen im Volltext erfolgte ebenfalls durch zwei Reviewer gemäß der Ausschlusskriterien (Tabelle 3-I). Nach Auflösung der Abweichungen in der Bewertung wurden n=3 Publikationen (Cohen et al. 2007; Heit 2005; Kröger et al. 2012) als relevant eingestuft.

Tabelle 3-G: Bibliographische Recherche in der Datenbank EMBASE über OvidSP

<b>Literaturrecherche für: Apixaban RCT</b>		
<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	13.08.2014	
<b>Zeitsegment</b>	1988 bis Woche 32 2014	
<b>Suchfilter</b>		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	venous thromboembolism/ or venous thromboembolism.ti. or venous thromboembolism.ab.	24515
2	deep vein thrombosis/	36896
3	deep vein thrombos\$.ti. or deep vein thrombos\$.ab.	14031
4	lung embolism/	50946
5	(lung embolism or pulmonary embolism).ti. or (lung embolism or pulmonary embolism).ab	26431
6	(VTE\$ or DVT\$).ti. or (VTE\$ or DVT\$).ab.	18801
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	94635

8	epidemiology/ or epidemiolog*.ti. or epidemiolog*.ab	331482
9	prevalence/ or prevalence.ti. or prevalence.ab.	575351
10	incidence/ or incidence.ti. or incidence.ab.	651838
11	8 or 9 or 10	1381831
12	prospective study/ or (prospective and (study or studies or analys#s)).ti.	279685
13	retrospective study/ or (retrospective and (study or studies or analys#s)).ti.	355606
14	Longitudinal study/ or (longitudinal and (study or studies or analys#s)).ti.	73078
15	follow-up/ or (follow-up and (study or studies or analys#s)).ti.	788135
16	cohort analysis/ or (cohort and (study or studies or analys#s)).ti.	183122
17	cross-sectional study/ or cross-sectional.ti.	126120
18	disease registry/ or ((registry or registries) and (study or studies or analys#s)).ti.	10090
19	observational study/ or (observational and (study or studies or analys#s)).ti.	63955
20	population research/ or "population-based studies".ti.	67908
21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1618428
22	7 and 11 and 21	5473
23	Germany/ or Germany.ti. or Germany.ab. or Europe/ or Europ*.ti. or Europ*.ab.	468228
24	22 and 23	259
25	limit 24 to (human and (english or german) and yr="2000 -Current")	216
26	remove duplicates from 25	213

Tabelle 3-H: Bibliographische Recherche in der Datenbank MEDLINE über OvidSP

<b>Literaturrecherche für: Apixaban RCT</b>		
<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	13.08.2014	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Juli 5. Woche 2014	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	venous thromboembolism/ or venous thromboembolism.ti. or venous thromboembolism.ab.	11776
2	deep vein thrombosis/	18208
3	deep vein thrombos\$.ti. or deep vein thrombos\$.ab.	10444
4	exp Pulmonary Embolism/	31596
5	(lung embolism or pulmonary embolism).ti. or (lung embolism or pulmonary embolism).ab.	21488
6	(VTE\$ or DVT\$).ti. or (VTE\$ or DVT\$).ab.	10952
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	63738

8	epidemiology/ or epidemiolog*.ti. or epidemiolog*.ab.	255095
9	prevalence/ or prevalence.ti. or prevalence.ab.	425100
10	incidence/ or incidence.ti. or incidence.ab.	568395
11	8 or 9 or 10	1114716
12	prospective study/ or (prospective and (study or studies or analys#s)).ti.	382840
13	retrospective study/ or (retrospective and (study or studies or analys#s)).ti.	507837
14	Longitudinal study/ or (longitudinal and (study or studies or analys#s)).ti.	93124
15	Follow-Up Studies/ or (follow-up and (study or studies or analys#s)).ti.	509308
16	cohort analysis/ or (cohort and (study or studies or analys#s)).ti.	179916
17	cross-sectional study/ or cross-sectional.ti.	185497
18	Registries/ or ((registry or registries) and (study or studies or analys#s)).ti.	54996
19	observational study/ or (observational and (study or studies or analys#s)).ti.	11535
20	demography/ or "population-based studies".ti.	52951
21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1632599
22	7 and 11 and 21	4110
23	Germany/ or Germany.ti. or Germany.ab. or Europe/ or Europ*.ti. or Europ*.ab.	329303
24	22 and 23	122
25	limit 24 to (human and (english or german) and yr="2000 -Current")	106
26	remove duplicates from 25	100

Tabelle 3-I: Ausschlusskriterien für die bibliografische Literaturecherche

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Andere Indikation als VTE (TVT, LE)
A2	Keine Angaben zu Prävalenz oder Inzidenz
A3	Prävalenz oder Inzidenz anderer Erkrankungen
A4	Prävalenz oder Inzidenz nur für spezifische Populationen: Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, Risikofaktoren, nach bestimmten Ereignissen oder unter bestimmten Medikamenten wenn keine vergleichenden Raten für die Allgemeinbevölkerung erhoben wurden
A5	Prävalenz oder Inzidenz in speziellem Setting (z. B. Notaufnahme)
A6	Falscher Studien-/Publikationstyp, d. h.: keine epidemiologische Studie, kein systematischer Review, keine Meta-Analyse, keine Primärdaten
A7	Daten für andere Länder als Mittel-, Süd-, West- und Nordeuropa sowie Nordamerika
A8	Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch

Das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz von VTE ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

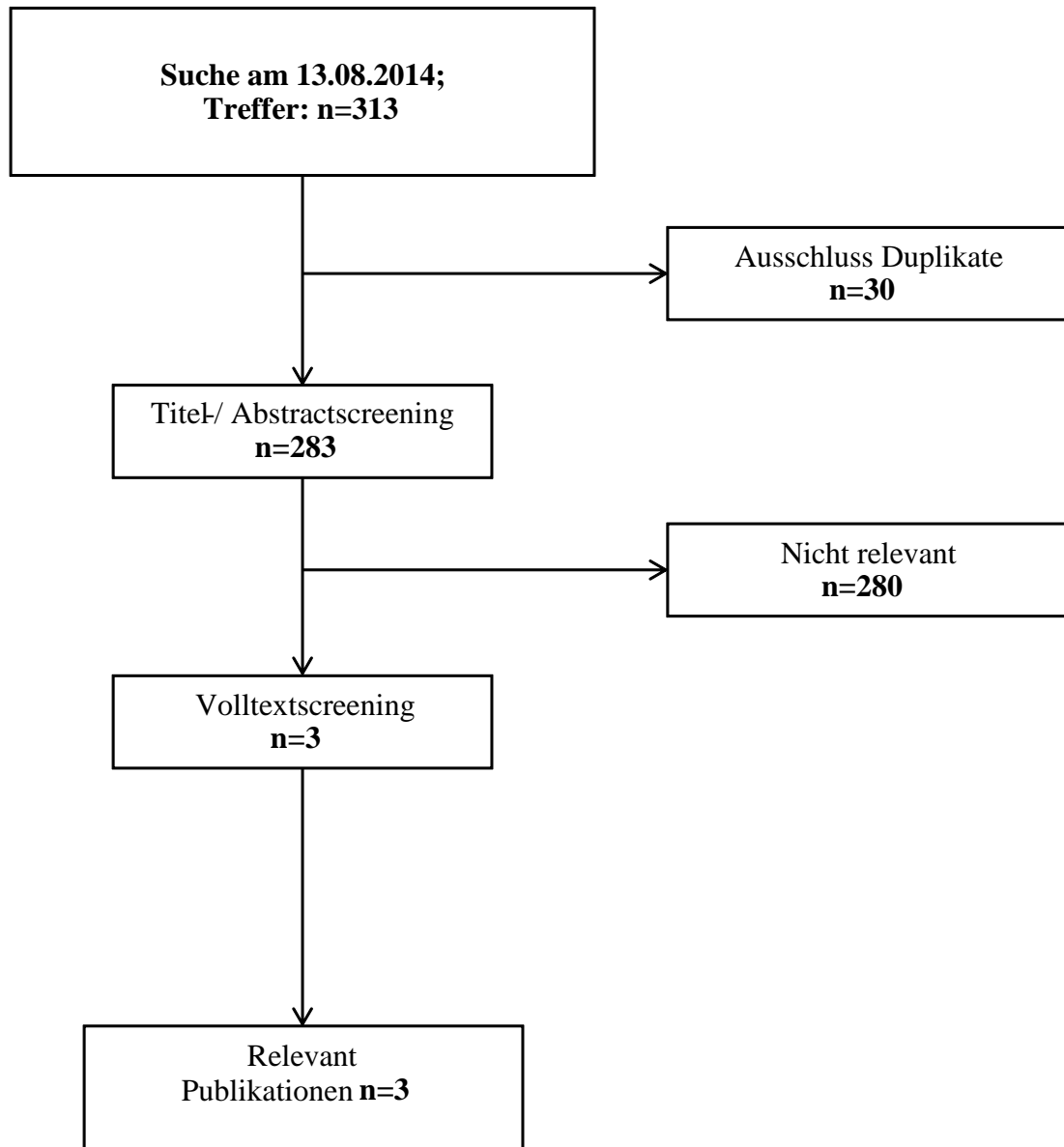


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz von VTE

Basis der Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation war neben den oben genannten Informationen insbesondere die KF12 Bund-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl von Mitgliedern und Familienangehörigen in der GKV.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Adam S. S., McDuffie J. R., Ortel T. L. und Williams J. W., JR 2012. *Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review*. *Annals of internal medicine* 157 (11), S. 796–807.
2. 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.
3. 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.
4. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M. G. et al. 2001. *Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators*. *The New England journal of medicine* 345 (3), S. 165–169.
5. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al. 2003. *Extended Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Pulmonary Embolism*. *Annals of internal medicine* 139 (1), S. 19–25.
6. Ahmed I., Majeed A. und Powell R. 2007. *Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update*. *Postgraduate medical journal* 83 (983), S. 575–582.
7. Alikhan R., Cohen A. T., Combe S. et al. 2004. *Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study*. *Archives of internal medicine* 164 (9), S. 963–968.
8. Anderson F. A. und Spencer F. A. 2003. *Risk factors for venous thromboembolism*. *Circulation* 107 (23 Suppl 1), S. I9-16.
9. Anderson F. A., Wheeler H., Goldberg R. J. et al. 1991. *A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study*. *Archives of internal medicine* 151 (5), S. 933–938.
10. 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](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.
11. Ashrani A. A. und Heit J. A. 2009. *Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 28 (4), S. 465–476.
12. Bagot C. N. und Arya R. 2008. *Virchow and his triad: a question of attribution*. *British Journal of Haematology* 143 (2), S. 180–190.
13. Barritt D. W. und Jordan S. C. 1960. *Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial*. *The Lancet* 1 (7138), S. 1309–1312.

14. Brandjes D. P., Buller H. R., Heijboer H. et al. 1997. *Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis*. The Lancet 349 (9054), S. 759–762.
15. 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.
16. 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.
17. Brummel K. E., Paradis S. G., Branda R. F. und Mann K. G. 2001. *Oral anticoagulation thresholds*. Circulation 104 (19), S. 2311–2317.
18. Büller H. R., Agnelli G., Hull R. D., Hyers T. M., Prins M. H. und Raskob G. E. 2004. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest 126 (3\_suppl), S. 401S.
19. Bundesministerium für Gesundheit 2012. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln (KF12Bund)*. Verfügbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf), abgerufen am: 18.08.2014.
20. Carson J. L., Kelley M. A., Duff A. et al. 1992. *The clinical course of pulmonary embolism*. The New England journal of medicine 326 (19), S. 1240–1245.
21. Christiansen S. C., Cannegieter S. C., Koster T., Vandenbroucke J. P. und Rosendaal F. R. 2005. *Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events*. JAMA : the journal of the American Medical Association 293 (19), S. 2352–2361.
22. Cogo A., Lensing A. W., Prandoni P. und Hirsh J. 1993. *Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound*. Archives of internal medicine 153 (24), S. 2777–2780.
23. Cohen A. T., Agnelli G., Anderson F. A. et al. 2007. *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality*. Thrombosis and haemostasis 98 (4), S. 756–764.
24. Coon W. W., Willis P. W., 3rd und Keller J. B. 1973. *Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study*. Circulation 48 (4), S. 839–846.
25. Crowther M. A., Ginsberg J. S., Julian J. et al. 2003. *A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome*. The New England journal of medicine 349 (12), S. 1133–1138.
26. Dalen J. E. 2002. *Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis*. Chest 122 (4), S. 1440–1456.
27. Dalen J. E. 2003. *Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? No*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 1 (6), S. 1130–1132.
28. Diehm C., Noppeney T. und Nüllen H. 2012. *Epidemiologie der venösen Thromboembolie*. Gefäßchirurgie 17 (4), S. 275–279.
29. Diehm C., Stammler F. und Amendt K. 1997. *Die tiefe Venenthrombose: Diagnostik und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt 94 (6), S. 301–311.

30. Dismuke S. E. und Wagner E. H. 1986. *Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients.* JAMA : the journal of the American Medical Association 255 (15), S. 2039–2042.
31. Douketis J., Kearon C., Bates S., Duku E. K. und Ginsberg J. S. 1998. *Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism.* JAMA : the journal of the American Medical Association 279 (6), S. 458–462.
32. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. 2005. *A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS).* Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 3 (5), S. 848–853.
33. Franchini M. 2005. *Heparin-induced thrombocytopenia: an update.* Thrombosis Journal 3 (1), S. 14.
34. Gallus A. S., Baker R. I., Chong B. H., Ockelford P. A. und Street A. M. 2000. *Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis.* The Medical journal of Australia 172 (12), S. 600–605.
35. Glynn R. J., Ridker P. M., Goldhaber S. Z., Zee, Robert Y L und Buring J. E. 2007. *Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study.* Circulation 116 (13), S. 1497–1503.
36. Goldhaber S. Z. 1998. *Clinical overview of venous thromboembolism.* Vascular Medicine 3 (1), S. 35–40.
37. Goldhaber S. Z. 2004. *Pulmonary embolism.* The Lancet 363 (9417), S. 1295–1305.
38. 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.
39. Goldhaber S. Z. und Bounameaux H. 2012. *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis.* The Lancet 379 (9828), S. 1835–1846.
40. Goldhaber S. Z., Kessler C. M., Heit J. A. et al. 1992. *Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial.* Journal of the American College of Cardiology 20 (1), S. 24–30.
41. Goldhaber S. Z., Visani L. und Rosa M. de 1999. *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER).* The Lancet 353 (9162), S. 1386–1389.
42. Hamel E., Pacouret G., Vincentelli D. et al. 2001. *Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry.* Chest 120 (1), S. 120–125.
43. Hansson P. O., Sorbo J. und Eriksson H. 2000. *Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors.* Archives of internal medicine 160 (6), S. 769–774.
44. Hansson P. O., Welin L., Tibblin G. und Eriksson H. 1997. *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'.* Archives of internal medicine 157 (15), S. 1665–1670.
45. Heit J. A. 2005. *Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors.* Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 3 (8), S. 1611–1617.



46. Heit J. A. 2006. *The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 21 (1), S. 23–29.
47. Heit J. A., Kobbervig C. E., James A. H., Petterson T. M., Bailey K. R. und Melton L. J., 3rd 2005. *Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study*. Annals of internal medicine 143 (10), S. 697–706.
48. Heit J. A., Mohr D. N., Silverstein M. D., Petterson T. M., O'Fallon W. M. und Melton L. J., 3rd 2000a. *Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study*. Archives of internal medicine 160 (6), S. 761–768.
49. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M. und Melton L. J., 3rd 1999. *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study*. Archives of internal medicine 159 (5), S. 445–453.
50. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M. und Melton L. J., 3rd 2000b. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Archives of internal medicine 160 (6), S. 809–815.
51. Herold G. 2013. *Innere Medizin 2013: Tiefe Venenthrombose*. Gerd Herold, Köln, S. 819–825.
52. 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.
53. Hopkins N. F. und Wolfe J. H. 1992. *ABC of vascular diseases. Deep venous insufficiency and occlusion*. BMJ (Clinical research ed 304 (6819), S. 107–110.
54. Huck K. 2012. *Postthrombotisches Syndrom*, in: Arastéh K. et al. (Hrsg.), *Duale Reihe Innere Medizin*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 326–327.
55. Hylek E. M., Heiman H., Skates S. J., Sheehan M. A. und Singer D. E. 1998. *Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation*. JAMA : the journal of the American Medical Association 279 (9), S. 657–662.
56. IMS Health 2014. *IMS® Disease Analyzer: TTR-Werte bei DVT und PE-Patienten: Prävalenz und Inzidenz in 2012 und 2013. Data on file*.
57. Inman W. H., Vessey M. P., Westerholm B. und Engelund A. 1970. *Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs*. British medical journal 2 (5703), S. 203–209.
58. Iorio A., Guercini F. und Pini M. 2003. *Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 1 (9), S. 1906–1913.
59. James A. H., Jamison M. G., Brancazio L. R. und Myers E. R. 2006. *Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality*. American journal of obstetrics and gynecology 194 (5), S. 1311–1315.
60. Kahn S. R. und Ginsberg J. S. 2002. *The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research*. Blood Reviews 16 (3), S. 155–165.
61. Kahn S. R. und Ginsberg J. S. 2004. *Relationship Between Deep Venous Thrombosis and the Postthrombotic Syndrome*. Archives of internal medicine 164 (1), S. 17.

62. Kahn S. R., Shrier I., Julian J. A. et al. 2008. *Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis*. *Annals of internal medicine* 149 (10), S. 698–707.
63. Kakkar V. V., Corrigan T. P., Fossard D. P., Sutherland I. und Thirwell J. 1977. *Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial*. *The Lancet* 1 (8011), S. 567–569.
64. Kakkar V. V., Howe C. T., Flanc C. und Clarke M. B. 1969. *Natural history of postoperative deep-vein thrombosis*. *The Lancet* 2 (7614), S. 230–232.
65. Kearon C. 2003. *Natural History of Venous Thromboembolism*. *Circulation* 107 (90231), S. 22I-.
66. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J. et al. 2012. *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 141 (2 Suppl), S. e419S-94S.
67. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. 1999. *A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism*. *The New England journal of medicine* 340 (12), S. 901–907.
68. 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.
69. Kierkegaard A. 1980. *Incidence of acute deep vein thrombosis in two districts. A phlebographic study*. *Acta chirurgica Scandinavica* 146 (4), S. 267–269.
70. Kniffin W., Jr., Baron J. A., Barrett J., Birkmeyer J. D. und Anderson F. A., JR 1994. *The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly*. *Archives of internal medicine* 154 (8), S. 861–866.
71. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., Heinrich F. und Kasper W. 2002. *Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism*. *The New England journal of medicine* 347 (15), S. 1143–1150.
72. Kroegel C. und Reissig A. 2003. *Principle Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis*. *Respiration* 70 (1), S. 7–30.
73. Kröger K., Kupper-Nybelen J., Mörchel C., Moysidis T., Kienitz C. und Schubert I. 2012. *Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany*. *Vascular medicine (London, England)* 17 (5), S. 303–309.
74. Kyrle P. A., Minar E., Bialonczyk C., Hirschl M., Weltermann A. und Eichinger S. 2004. *The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women*. *The New England journal of medicine* 350 (25), S. 2558–2563.
75. Landefeld C. S. und Beyth R. J. 1993. *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention*. *The American journal of medicine* 95 (3), S. 315–328.
76. Lee A. Y. Y., Levine M. N., Baker R. I. et al. 2003. *Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer*. *The New England journal of medicine* 349 (2), S. 146–153.

77. Lee A. Y. Y., Rickles F. R., Julian J. A. et al. 2005. *Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (10), S. 2123–2129.
78. Lidegaard O., Edstrom B. und Kreiner S. 2002. *Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study*. Contraception 65 (3), S. 187–196.
79. McRae S., Tran H., Schulman S., Ginsberg J. und Kearon C. 2006. *Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis*. The Lancet 368 (9533), S. 371–378.
80. Meyer G., Koning R. und Sors H. 2001. *Transvenous catheter embolectomy*. Seminars in vascular medicine 1 (2), S. 247–252.
81. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. 2002. *Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study*. Archives of internal medicine 162 (15), S. 1729–1735.
82. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. 1992. *Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism*. Journal of the American College of Cardiology 19 (2), S. 239–245.
83. Moerchel C. und Kroeger K. 2007. *Prophylaxe tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose*. Deutsches Ärzteblatt 104 (42), S. 2886–2893.
84. Naess I. A., Christiansen S. C., Romundstad P., Cannegieter S. C., Rosendaal F. R. und Hammerstrom J. 2007. *Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 5 (4), S. 692–699.
85. Nordström M., Lindblad B., Bergqvist D. und Kjellstrom T. 1992. *A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population*. Journal of internal medicine 232 (2), S. 155–160.
86. Oger E. 2000. *Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale*. Thrombosis and haemostasis 83 (5), S. 657–660.
87. Pfizer 2013a. *Studienbericht der Studie AMPLIFY (CV185056 (B0661001)) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Data on file*.
88. Pfizer 2013b. *Studienbericht der AMPLIFY-Extension-Studie (CV185057 (B0661002)) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Data on file*.
89. Pineda L. A., Hathwar V. S. und Grant B. J. 2001. *Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism*. Chest 120 (3), S. 791–795.
90. Prandoni P. und Kahn S. R. 2009. *Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress*. British Journal of Haematology 145 (3), S. 286–295.
91. Prandoni P., Lensing A. W., Cogo A. et al. 1996. *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis*. Annals of internal medicine 125 (1), S. 1–7.
92. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A. et al. 2007. *The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal*

- deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients.* Haematologica 92 (2), S. 199–205.
93. Prandoni P., Villalta S., Bagatella P. et al. 1997. *The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients.* Haematologica 82 (4), S. 423–428.
94. Reißig A. und Kroegel C. 2004. *Therapeutisches Vorgehen bei akuter Lungenembolie.* Der Internist 45 (5), S. 540-548.
95. Ridker P. M., Goldhaber S. Z., Danielson E. et al. 2003. *Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism.* The New England journal of medicine 348 (15), S. 1425–1434.
96. Robert Koch-Institut (RKI) 2009. *Venenerkrankungen der Beine.* Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/venen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/venen.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 19.03.2014.
97. Rodger M. A., Kahn S. R., Wells P. S. et al. 2008. *Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy.* Canadian Medical Association Journal 179 (5), S. 417–426.
98. Schellhaaß A., Walther A., Konstantinides S. und Böttiger B. W. 2010. *Diagnostik und Therapie bei akuter Lungenembolie.* Dtsch Arztebl International 107 (34-35), S. 589–595.
99. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. et al. 1997. *The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group.* The New England journal of medicine 336 (6), S. 393–398.
100. Schulman S., Rhedin A.-S., Lindmarker P. et al. 1995. *A Comparison of Six Weeks with Six Months of Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Venous Thromboembolism.* The New England journal of medicine 332 (25), S. 1661–1665.
101. Shaughnessy K. 2007. *Massive pulmonary embolism.* Critical care nurse 27 (1), S. 39-50; quiz 51.
102. Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M. und Melton L. J., 3rd 1998. *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study.* Archives of internal medicine 158 (6), S. 585–593.
103. Simpson E. L., Lawrenson R. A., Nightingale A. L. und Farmer R. D. 2001. *Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 108 (1), S. 56–60.
104. Statistisches Bundesamt 2009. *Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland von 2009 bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausrechnung, Basis 31.12.2008 (Variante 1 - W2).* Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausrechnung/Tabellen/VorausrechnungDeutschland.xls?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausrechnung/Tabellen/VorausrechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile), abgerufen am: 16.07.2014.
105. Statistisches Bundesamt 2014. *Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen: Stichtag: 09.05.2011.* Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12111-0004?type=dataset>, abgerufen am: 30.07.2014.

106. Stein P. D. und Henry J. W. 1995. *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy*. Chest 108 (4), S. 978–981.
107. Tapson V. F. 2008. *Acute Pulmonary Embolism*. The New England journal of medicine 358 (10), S. 1037–1052.
108. van Gent J. M., Zander A. L., Olson E. J. et al. 2014. *Pulmonary embolism without deep venous thrombosis: De novo or missed deep venous thrombosis?* J Trauma Acute Care Surg. 76 (5), S. 1270–1274.
109. van Ramshorst B., van Bemmelen P. S., Hoeneveld H., Faber J. A. und Eikelboom B. C. 1992. *Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning*. Circulation 86 (2), S. 414–419.
110. Vessey M. P. und Doll R. 1968. *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease*. British medical journal 2 (5599), S. 199–205.
111. Vessey M. P. und Doll R. 1969. *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report*. British medical journal 2 (5658), S. 651–657.
112. Wan S., Quinlan D. J., Agnelli G. und Eikelboom J. W. 2004. *Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials*. Circulation 110 (6), S. 744–749.
113. White R. H. 2003. *The Epidemiology of Venous Thromboembolism*. Circulation 107 (90231), S. I-4-I-8.
114. White R. H., Zhou H. und Romano P. S. 1998. *Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California*. Annals of internal medicine 128 (9), S. 737–740.
115. White R. H., Zhou H., Murin S. und Harvey D. 2005. *Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996*. Thrombosis and haemostasis 93 (2), S. 298–305.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

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	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zielpopulation</b>				
<b>Behandlungsphase (Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>				
<i>Initiale Behandlungsphase</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Für die ersten sieben Tage zweimal täglich 10 mg	1	7 Tage
Clexane® multidosierte Injektionslösung (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	1	mindestens fünf Tage
Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	1	mindestens fünf Tage
Mono-Embolex® Sicherheitsspritze 8000 I.E. (Certoparin-Natrium) (Novartis Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	1	10-14 Tage
Fragmin® Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) (Pfizer Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	je nach Dosierung: einmal oder zweimal täglich	1	mindestens fünf Tage

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungs- modus</b>	<b>Anzahl Behand- lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
Fraxiparine <sup>®</sup> Fertigspritze (Nadroparin-Calcium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Anti- koagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	1	mindestens fünf Tage, üblicher- weise zehn Tage
Fraxodi <sup>®</sup> Injektionslösung (Nadroparin-Calcium (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b))	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Anti- koagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	einmal täglich	1	mindestens fünf Tage, üblicher- weise zehn Tage
Clivarin <sup>®</sup> 5726 Injektions- lösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Anti- koagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	1	zumindest fünf bis sieben Tage
Clivarodi <sup>®</sup> 17178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin- Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Anti- koagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	einmal täglich	1	zumindest fünf bis sieben Tage
innohep <sup>®</sup> 20.000 Injektions- lösung bzw. Fertigspritze <sup>1</sup> (Tinzaparin-Natrium) (Leo Pharma 2013, 2014)	Behandlung von TVT und LE bei Erwach- senen (entsprechend einer initialen Anti- koagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	einmal täglich	1	mindestens sechs Tage



<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungs- modus</b>	<b>Anzahl Behand- lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<i>(Parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Ab dem achten Tag zweimal täglich 5 mg	1	84-176 Tage
Phenprocoumon (Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013))	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Nach Überwindung der akuten Krankheitsphase: Initialdosis am ersten Behandlungstag 2-3 Tabletten, am zweiten Behandlungstag 2 Tabletten, danach 0,5 bis 1,5 Tabletten (je nach INR-Wert)	1	91-183 Tage
Coumadin® 5 mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Initialbehandlung 0,5 - 1 Tablette, Erhaltungsdosis 0,5 - 2 Tabletten (je nach INR-Wert)	1	91-183 Tage (mindestens 91 Tage)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>				
Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a)	Prophylaxe von rezidi- vierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Zweimal täglich 2,5 mg	1	183 Tage
Phenprocoumon (Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ- Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013))	Prophylaxe von rezidi- vierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Erhaltungsdosis: 0,5 bis 1,5 Tabletten (je nach INR-Wert)	1	183
Coumadin® 5mg (Warfarin- Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Prophylaxe von rezidi- vierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Erhaltungsdosis: 0,5 bis 2 Tabletten (je nach INR-Wert)	1	183
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</b>				
Eliquis® Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b)				Keine Abwei- chung der Be- handlungstage pro Patient zwi- schen der gesamten Zielpopulation und Patienten- gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen
<p><sup>1</sup> Hinweis: innohep® darf nicht zur Behandlung von schweren Lungenembolien gegeben werden, d. h. bei Hochrisiko-Patienten mit hämodynamischer Instabilität.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Apixaban (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b), Enoxaparin-Natrium (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b), Certoparin-Natrium (Novartis Pharma GmbH 2013), Dalteparin-Natrium (Pfizer Pharma GmbH 2013), Nadroparin-Calcium (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b), Reviparin-Natrium (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b), Tinzaparin-Natrium (Leo Pharma 2013, 2014), Phenprocoumon (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011) und Warfarin-Natrium (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014).

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der Annahme, dass in der Regel nur einmal im Jahr eine Behandlung der TVT bzw. LE erforderlich ist. Dabei wird von einer Behandlungsdauer von jeweils drei Monaten (91 Tage) bis sechs Monaten (183 Tage) ausgegangen. Es wird davon ausgegangen, dass sich bei Patienten, die über einen Zeitraum von sechs Monaten therapiert wurden, eine weitere Phase der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (im Sinne einer prolongierten Sekundärprophylaxe gemäß der Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010)) nach Entscheidung durch den behandelnden Arzt anschließen kann.

### **Apixaban**

In der Behandlung (im Sinne einer initialen Behandlung und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe) wird Apixaban in der initialen Phase von sieben Tagen mit 10 mg zweimal täglich und ab dem achten Tag mit 5 mg zweimal täglich dosiert (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b). In der Phase der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (im Sinne einer prolongierten Sekundärprophylaxe gemäß der Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010)) wird Apixaban mit 2,5 mg zweimal täglich dosiert (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b). Sowohl die 5 mg- als auch die 2,5 mg-Dosierung haben gemäß Fachinformation das gleiche Anwendungsgebiet (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b); es ist jedoch davon auszugehen, dass während der Behandlungsphase der ersten drei bis sechs Monate die 5 mg Dosierung und in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (im Sinne einer prolongierten Sekundärprophylaxe gemäß der Leitlinie) die 2,5 mg Dosierung verwendet werden wird. Deshalb wird in Tabelle 3-3, Tabelle 3-4, Tabelle 3-5, Tabelle 3-7, Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 für die Phase der Behandlung lediglich die 5 mg-Dosierung und für die Phase der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (im Sinne einer prolongierten Sekundärprophylaxe gemäß der Leitlinie) nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung nur die 2,5 mg Dosierung dargestellt, da diese jeweils an den Therapiebedarf angepasst sind.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie sind die initiale Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin und die parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten:**

In der initialen Behandlungsphase sind die niedermolekularen Heparine gemäß der jeweiligen Fachinformation so lange zu geben, bis unter der parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe mit einem VKA ein INR-Zielwert von 2,0 bis 3,0 erreicht wird. Dafür sind jeweils unterschiedliche Behandlungsschemata in der Fachinformation angegeben. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium soll mindestens fünf Tage mit einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht durchgeführt werden (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b). Certoparin-Natrium ist zur Therapie der TVT indiziert und soll gemäß der Fachinformation für 10 bis 14 Tage zweimal täglich gegeben werden (Novartis Pharma GmbH 2013). Von Dalteparin-Natrium sollen für mindestens fünf Tage entweder einmal täglich 200 Internationale Einheiten (I.E.)/kg Körpergewicht oder zweimal täglich 100 I.E./kg Körpergewicht gegeben werden (Pfizer Pharma GmbH 2013). Nadroparin-Calcium ist zur Therapie der TVT indiziert. Es soll für mindestens fünf Tage, üblicherweise 10 Tage gegeben werden (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b). Die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht kann Tabelle 3-J entnommen werden. Reviparin-Natrium soll für mindestens fünf bis sieben Tage gegeben werden (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b). Die Dosierung erfolgt einmal oder zweimal täglich, das detaillierte Dosierungsschema in Abhängigkeit vom Körpergewicht kann Tabelle 3-J entnommen werden. Tinzaparin-Natrium ist einmal täglich in der Dosierung 175 I.E. anti-Xa/kg Körpergewicht für mindestens sechs Tage zu geben (Leo Pharma 2013, 2014).

Parallel dazu wird die Sekundärprophylaxe mit einem VKA eingeleitet. In Deutschland sind die VKA Phenprocoumon und Warfarin-Natrium verfügbar (Lauer-Fischer 2014c).

Gemäß Arzneiverordnungsreport 2013 wurden im Jahr 2012 in der Gruppe der VKA fast ausschließlich Arzneimittel mit Phenprocoumon verordnet (Hein 2013). Auf die Phenprocoumon-Verordnungen entfielen 385,1 Millionen definierte Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD), auf die Warfarin-Natrium-Verordnungen 4,0 Millionen DDD (Hein 2013). Die Verordnungen zu Lasten der GKV von Phenprocoumon haben demnach einen Anteil von 98,97 % an allen verordneten DDD dieser Arzneimittelklasse.

Gemäß Fachinformation erfolgt eine individuelle Dosierung anhand der Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) (AbZ-Pharma GmbH 2014; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010). 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 bis 3,0 (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Der Großteil der Patienten wird mit 1,5 bis 4,5 mg Phenprocoumon pro Tag

eingestellt (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Warfarin-Natrium-Patienten erhalten eine Erhaltungsdosis zwischen 2,5 und 10 mg Warfarin-Natrium täglich (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014). Aktuell sind Tabletten mit 1,5 oder 3,0 mg Phenprocoumon und 5 mg Warfarin-Natrium verfügbar (Lauer-Fischer 2014c). Die Therapiedauer soll möglichst schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Die Antikoagulationstherapie sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Gefahr einer Thrombose oder Embolie nicht mehr besteht. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Da nach der gültigen AWMF-Leitlinie zur Therapie der Thrombose von einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten ausgegangen wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010), wird dieser Zeitraum den Berechnungen zugrunde gelegt. Für die prolongierte Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Therapie für TVT oder LE ist für Phenprocoumon weiterhin eine Erhaltungsdosis von 1,5 bis 4,5 mg (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011) und für Warfarin-Natrium eine Erhaltungsdosis zwischen 2,5 und 10 mg täglich (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014) indiziert.

Tabelle 3-J: Dosierungsschemata der niedermolekularen Heparine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Popu- lation bzw. Patienten- gruppe	Dosierungsschema				
		Körper- gewicht	Einzel- dosis in mg	Einzel- dosis in ml	Zu verwen- dende Fertig- spritze	Verwer- fung von 0,1 ml
Clexane 60 mg/ 80mg/ 100mg + Clexane multidose (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b)	Behandlung von tiefen Venen- thrombosen (TVT) und Lungenembo- lien (LE) bei Erwachsenen <sup>2</sup>	45 bis 54 kg	50 mg	0,5 ml	Clexane 60 mg	Ja
		55 bis 64 kg	60 mg	0,6 ml	Clexane 60 mg	Nein
		65 bis 74 kg	70 mg	0,7 ml	Clexane 80 mg	Ja
		75 bis 84 kg	80 mg	0,8 ml	Clexane 80 mg	Nein
		85 bis 94 kg	90 mg	0,9 ml	Clexane 100 mg	Ja
		95 bis 104 kg	100 mg	1,0 ml	Clexane 100 mg	Nein
Mono-Embolex 8000 I.E. (8000 I.E. anti-Xa Certoparin-Natrium) (Novartis Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>2</sup>	8.000 I.E. BID (gewichtsunabhängig)				
Fragmin 7.500/10.000/12.5000/15.00 0/18.000 (Dalteparin- Natrium) (Pfizer Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT und LE bei Erwach- senen <sup>2</sup>	200 I.E. / kg Körpergewicht einmal täglich subkutan, bis maximal 18.000 I.E. entsprechend dem folgenden Dosierungsschema:				
		<b>Körperge- wicht (kg)</b>	<b>Tagesdosis (I.E.)</b>	<b>Zu verwendende Fertigspritze</b>		
		45 bis 56	10.000	Einmal täglich Fragmin 10.000 I.E.		
		57 bis 68	12.500	Einmal täglich Fragmin 12.500 I.E.		
		69 bis 82	15.000	Einmal täglich Fragmin 15.000 I.E.		
		>83	18.000	Einmal täglich Fragmin 18.000 I.E.		
		Alternativ kann eine Dosis von 100 I.E. / kg Körpergewicht zweimal täglich subkutan verabreicht werden. Die Injektion sollte alle 12 Stunden erfolgen. Auch hierbei sollte die Gesamtdosis von 18.000 I.E. pro Tag nicht überschritten werden.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Popu- lation bzw. Patienten- gruppe	Dosierungsschema
Fraxiparine® (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>2</sup>	< 50 kg: 0,4 ml BID ≥ 50 – 59 kg: 0,5 ml BID ≥ 60 – 69 kg: 0,6 ml BID ≥ 70 – 79 kg: 0,7 ml BID ≥ 80 – 89 kg: 0,8 ml BID ≥ 90 kg: 0,9 ml BID
Fraxodi® (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>2</sup>	< 50 kg: 0,4 ml QD ≥ 50 – 59 kg: 0,5 ml QD ≥ 60 – 69 kg: 0,6 ml QD ≥ 70 – 79 kg: 0,7 ml QD ≥ 80 – 89 kg: 0,8 ml QD ≥ 90 kg: 0,9 ml QD
Clivarodi® 17178 I.E. anti-Xa/ml (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b) <sup>1</sup>	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>2</sup>	Ab 60 kg: 10.307 I.E. QD
Clivarin® 5726 I.E. anti-Xa/ml (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>2</sup>	35 – 45 kg: 2.863 I.E. anti-Xa BID 46 – 60 kg: 3.436 I.E. anti-Xa BID ≥ 60: 5.153 I.E. anti-Xa BID
innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml Fertigspritzen Injektionslösung (Tinzaparin-Natrium) (Leo Pharma 2013, 2014)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>2</sup>	175 I.E. anti-Xa/kg QD
<sup>1</sup> nur für Patienten ab 60 kg geeignet		
<sup>2</sup> im Sinne einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe		

*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, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe 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	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zielpopulation</b>			
<b>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>			
<i>Initiale Behandlungsphase</i>			
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Für die ersten sieben Tage zweimal täglich 10 mg	7 Tage
Clexane® multidosse Injektionslösung (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	mindestens fünf Tage
Clexane® 60 mg/80 mg/ 100 mg (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	mindestens fünf Tage
Mono-Embolex® Sicherheitsspritze 8000 I.E. (Certoparin-Natrium) (Novartis Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	10-14 Tage
Fragmin® Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) (Pfizer Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	je nach Dosierung: einmal oder zweimal täglich	mindestens fünf Tage
Fraxiparine® Fertigspritze (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	mindestens fünf Tage, üblicherweise für zehn Tage



<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Fraxodi® Injektionslösung (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	einmal täglich	mindestens fünf Tage, üblicherweise für zehn Tage
Clivarin® 5726 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	zweimal täglich	zumindest fünf bis sieben Tage
Clivarodi® 17178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	einmal täglich	zumindest fünf bis sieben Tage
innohep® 20.000 Injektionslösung bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium) (Leo Pharma 2013, 2014)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	einmal täglich	mindestens sechs Tage
<i>(Parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe</i>			
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Ab dem achten Tag zweimal täglich 5 mg	84-176 Tage
Phenprocoumon (Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013))	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Phenprocoumon (nach Überwindung der akuten Krankheitsphase): Initialdosis am ersten Behandlungstag 2-3 Tabletten, am zweiten Behandlungstag 2 Tabletten, danach 0,5 - 1,5 Tabletten (je nach INR-Wert)	91-183 Tage

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Coumadin® 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)	Warfarin-Natrium: Initialbehandlung 0,5 - 1 Tablette, Erhaltungsdosis 0,5 - 2 Tabletten (je nach INR-Wert)	91-183 Tage (mindestens 91 Tage)
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>			
Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Zweimal täglich 2,5 mg	183 Tage
Phenprocoumon (Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013))	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Erhaltungsdosis: 0,5 - 1,5 Tabletten (je nach INR-Wert)	183 Tage
Coumadin® 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Erhaltungsdosis: 0,5 - 2 Tabletten (je nach INR-Wert)	183 Tage
<b>Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
Eliquis® Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b)			Keine Abweichung der Behandlungstage pro Patient zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zielpopulation</b>				
<b>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>				
<i>Initiale Behandlungsphase</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	7 Tage	10 mg	Verbrauch: 4 x 5 mg x 7 = 140 mg
Clexane® 60 mg/80 mg/ 100 mg (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Mindestens 5 Tage	1 mg/kg	Verbrauch (für Person mit Gewicht zwischen 75 und 84 kg für mindestens fünf Tage): ≥ 2 x 80 mg x 5 Tage = 800 mg
Clexane® multidose Injektionslösung. (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Mindestens 5 Tage	1 mg/kg	Verbrauch (für Person mit Gewicht zwischen 75 und 84 kg für mindestens fünf Tage): ≥ 2 x 80 mg x 5 Tage = 800 mg
Mono-Embolex® Sicherheitsspritze 8000 I.E. (Certoparin-Natrium) (Novartis Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	10 - 14 Tage	8000 I.E.	Verbrauch: 2 x 8.000 I.E. x 10 = 160.000 I. . bis 2 x 8.000 I.E. x 14 = 224.000 I.E.

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Fragmin® Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) (Pfizer Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Mindestens 5 Tage	Für Gewicht von 69 bis 82 kg: 15.000 I.E. (QD) oder 7.500 I.E. (BID)	Verbrauch (für Person mit Gewicht zwischen 69 und 82 kg für mindestens fünf Tage): <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei einmal täglicher Gabe: 15.000 I.E. x 5 = 75.000 I.E.</li> <li>Bei zweimal täglicher Gabe: 2 x 7.500 I.E. x 5 = 75.000 I.E.</li> </ul>
Fraxiparine® Fertigspritze (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline (GSK) 2011a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	5 Tage, üblicherweise 10 Tage	Für Gewicht von 70 bis 79 kg 0,7 ml/ 6.650 I.E.	Verbrauch (für Person mit Gewicht zwischen 70 und 79 kg): 2 x 6.650 I.E. x 5 = 66.500 I.E. bis 2 x 6.650 I.E. x 10 = 133.000 I.E.
Fraxodi® Injektionslösung (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	5 Tage, üblicherweise 10 Tage	Für Gewicht von 70 bis 79 kg 0,7 ml/ 13.300 I.E.	Verbrauch (Für Person mit Gewicht zwischen 70 und 79 kg): 13.300 I.E. x 5 = 66.500 I.E. bis 13.300 I.E. x 10 = 133.000 I.E.
Clivarin® 5726 I.E. Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Mindestens 5-7 Tage	ab 60 kg: zweimal täglich 0,9 ml/ 5.153 I.E.	Verbrauch (für Person ab 60 kg): 2 x 5.153 I.E. x 5 = 51.530 I.E. bis 2 x 5.153 I.E. x 7 = 72.142 I.E.
Clivarodi® 17178 I.E. / ml Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Mindestens 5-7 Tage	ab 60 kg: einmal täglich 0,60 ml/ 10.307 I.E.	Verbrauch (für Person ab 60 kg): 2 x 5.153 I.E. x 5 = 51.535 I.E. bis 1 x 10.307 I.E. x 7 = 72.149 I.E.
innohep® 20.000 I.E. Durchstechflasche (Tinzaparin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	mindestens 6 Tage	175 I.E. anti-Xa/kg	Verbrauch (mindestens, für Person, die 75,6 kg wiegt): 1 x 175 I.E./kg 75,6 kg x 6 = 79.380 I.E.
innohep® 20.000 I.E. Fertigspritzen (Tinzaparin-Natrium) (Leo Pharma 2014)+	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	mindestens 6 Tage	einmal täglich 175 I.E. anti-Xa/kg bei 75,6 kg: 13.230 I.E. / 0,7 ml	Verbrauch (mindestens): 1 x 13.230 I.E. x 6 = 79.380 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>(Parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	84-176 Tage	5 mg	Verbrauch: 2 x 5 mg x 84 = 840 mg bis 2 x 5 mg x 176 = 1760 mg
Phenprocoumon (Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013))	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	91-183 Tage	1,5 - 4,5 mg	Verbrauch: 1,5 mg x 91 = 136,5 mg bis 4,5 mg x 183 = 823,5 mg
Coumadin® 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	91-183 Tage	2,5 - 10 mg	Verbrauch: 2,5 mg x 91 = 227,5 mg bis 10 mg x 183 = 1830 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>				
Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	183	2,5 mg	Verbrauch: 2 x 2,5 mg x 183 = 915 mg
Phenprocoumon (Marcumar®) (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013))	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	183 Tage	1,5 - 4,5 mg	Verbrauch: 1,5 mg x 183 = 274,5 mg bis 4,5 mg x 183 = 823,5 mg
Coumadin® 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	183 Tage	2,5 - 10 mg	Verbrauch: 2,5 mg x 183 = 457,5 mg bis 10 mg x 183 = 1830 mg
<sup>1</sup> im Sinne einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe <sup>2</sup> Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs beruht bei gewichtsabhängiger Dosierung auf einer Person mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg (Statistisches Bundesamt 2011). Es wurde jeweils die Packungseinheit verwendet, die die benötigte Wirkstoffmenge enthält.				

*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).

Der Verbrauch wurde auf Basis der jeweiligen Fachinformation bestimmt.

***Indikation Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (im Sinne einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)***

Für **Apixaban** (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b) werden insgesamt zwischen 983 mg bis 1.896 mg benötigt. Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich. In den ersten sieben Behandlungstagen ergibt sich ein Bedarf von 140 mg, für die weitere Behandlungsdauer von 84 bis 176 Tagen ein Bedarf von 840 bis 1.760 mg. Dies ist insgesamt ein Bedarf von 980 mg (entsprechend 196 Tabletten zu je 5 mg) bis 1.900 mg (entsprechend 380 Tabletten zu je 5 mg).

Die Berechnung der – teilweise – gewichtsabhängigen Dosierung der **NMH** beruht auf der Annahme eines durchschnittlichen Patientengewichts von 75,6 kg. Dieses Gewicht entspricht dem durchschnittlichen Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren (Statistisches Bundesamt 2011).

Für **Enoxaparin-Natrium** benötigt eine Person mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg laut Dosierungstabelle der Fachinformationen 80 mg oder 0,8 ml Clexane<sup>®</sup> 80 mg zweimal täglich (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b). Dies entspricht pro Tag zwei Spritzen 0,8 ml Clexane<sup>®</sup> 80 mg und für eine Behandlungsdauer von mindestens fünf Tagen 10 Spritzen Clexane<sup>®</sup> 80mg.

Für **Certoparin-Natrium** sind laut Fachinformation (Novartis Pharma GmbH 2013) zweimal täglich je 8.000 I.E. (je eine Fertigspritze) zu applizieren. Eine Adjustierung der Dosis auf das Körpergewicht ist nicht erforderlich. Daraus ergibt sich für die fünf- bis 10-tägige Behandlungsdauer ein Bedarf von 80.000 I.E. (entsprechend 10 Fertigspritzen) bis 160.000 I.E. (entsprechend 20 Fertigspritzen).

Für eine Person mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg werden laut den Dosierungsinformationen der Fachinformation entweder eine Fertigspritze mit 15.000 I.E. (bei einmal täglicher Gabe) oder zwei Fertigspritzen mit je 7.500 I.E. (bei zweimal täglicher Gabe) **Dalteparin-Natrium** pro Tag benötigt (Pfizer Pharma GmbH 2013). Verwurf entsteht in diesem Fall nicht. Damit ergibt sich bei einer Behandlungsdauer von mindestens fünf Tagen (Pfizer Pharma GmbH 2013) ein Bedarf von mindestens 75.000 I.E. entsprechend mindestens fünf bzw. zehn Fertigspritzen.

**Nadroparin-Calcium** soll laut Fachinformationen bei Patienten mit einem Körpergewicht von 70 bis 79 kg mit 0,7 ml/13.300 I.E. einmal täglich (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b) oder mit zweimal täglich je 0,7 ml/6.650 I.E. (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a) angewendet werden. Bei der Anwendung von Fraxodi<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline GmbH &

Co. KG 2011b) wird pro Tag eine Fertigspritze benötigt. Da nur Fertigspritzen mit 0,8 ml/15.200 I.E. zur Verfügung stehen, entsteht pro Tag ein Verwurf von 1.900 I.E. Für die Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b) werden insgesamt 66.500 I.E. bis 133.000 I.E. Nadroparin-Calcium entsprechend 10 bis 20 Fertigspritzen benötigt, und es entsteht ein Verwurf von weiteren 9.500 I.E. bis 19.000 I.E. Bei der zweimal täglichen Anwendung von Fraxiparin® (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a) wird pro Tag 13.300 I.E. in zwei Fertigspritzen mit einem Inhalt von je 0,7 ml benötigt. Da nur Fertigspritzen mit einem Inhalt von je 0,8 ml entsprechend 7.600 I.E. zur Verfügung stehen, entsteht ein Verwurf von zweimal 950 I.E. gleich 1.900 I.E. pro Tag. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis 10 Tagen werden ebenfalls 66.500 I.E. bis 133.000 I.E. Nadroparin-Calcium entsprechend 10 bis 20 Fertigspritzen benötigt, und es entsteht ein Verwurf von weiteren 9.500 I.E. bis 19.000 I.E.

**Reviparin-Natrium** soll laut Fachinformationen bei Patienten mit Körpergewicht oberhalb von 60 kg einheitlich mit 10.307 I.E. einmal täglich (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b) oder mit 5.153 I.E. zweimal täglich (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a) angewendet werden. Bei der Anwendung von Clivarodi® (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b) wird pro Tag eine Fertigspritze, und für eine Behandlungsdauer von fünf bis sieben Tagen werden 51.535 I.E. bis 72.149 I.E. Reviparin-Natrium entsprechend fünf bis sieben Fertigspritzen benötigt. Für eine Person mit einem Körpergewicht von mindestens 60 kg entsteht bei Verwendung von Clivarodi® (Abbott Arzneimittel GmbH 2013b) kein Verwurf. Bei der zweimal täglichen Anwendung von Clivarin® (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a) wird pro Tag eine Menge von insgesamt 10.306 I.E. in zwei Fertigspritzen mit einem Inhalt von je 0,9 ml benötigt (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a). Da nur Fertigspritzen mit einem Inhalt von je 1 ml entsprechend 5.726 I.E. zur Verfügung stehen, entsteht pro Tag ein Verwurf von zweimal 573 I.E. gleich 1.146 I.E. pro Tag. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis sieben Tagen werden 51.535 I.E. bis 72.149 I.E. Reviparin-Natrium entsprechend 10 bis 14 Fertigspritzen benötigt, und es entsteht ein Verwurf von weiteren 5.730 I.E. bis 8.022 I.E.

**Tinzaparin-Natrium** soll laut Fachinformationen mit 175 I.E./kg Körpergewicht einmal täglich gegeben werden (Leo Pharma 2013, 2014). Dies entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg einem Bedarf von 13.230 I.E. in einer Spritze. Bei einer Mindestbehandlungsdauer von sechs Tagen (Leo Pharma 2013, 2014) entsteht ein Bedarf von mindestens 79.380 I.E. (entsprechend mindestens sechs Spritzen). Bei Verwendung von Durchstechflaschen (Leo Pharma 2013) mit einem Inhalt von je 2 ml entsprechend 40.000 I.E. kann der Bedarf eines Patienten mit dem Durchschnittsgewicht für sechs Tage mit zwei Flaschen gedeckt werden mit einem Verwurf von 620 I.E. Bei Verwendung von Fertigspritzen (Leo Pharma 2014) mit einem Inhalt von je 1 ml entsprechend 20.000 I.E. wird pro Tag eine Fertigspritze verwendet, und es entsteht ein Verwurf von 6.770 I.E. pro Tag. Für die Mindestbehandlungsdauer von sechs Tagen (Leo Pharma 2014) werden 79.380 I.E. in insgesamt sechs Fertigspritzen gegeben, und es entsteht ein Verwurf von weiteren 40.620 I.E.



Der Tagesbedarf des **VKA Phenprocoumon** ist laut Fachinformation 1,5 bis 4,5 mg (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Bei einer Behandlungsdauer von 91 Tagen ergibt sich damit ein Bedarf von 137 bis 410 mg Phenprocoumon, bei einer Behandlungsdauer von 183 Tagen von 275 bis 824 mg.

Der Tagesbedarf des **VKA Warfarin** ist ausweislich der Fachinformation 2,5 bis 10 mg Warfarin-Natrium (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014). Dies ergibt für eine Behandlungsdauer von 91 Tagen einen Bedarf von 228 bis 910 mg Warfarin-Natrium, bei einer Behandlungsdauer von 183 Tagen von 458 bis 1.830 mg.

### ***Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)***

In dieser Indikation wird **Apixaban** gemäß der Fachinformation (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b) in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg, also in einer Tagesdosis von 5 mg gegeben. Bei einer sechsmonatigen Therapie entspricht dies einem Bedarf von 915 mg.

In dieser Indikation ist der Tagesbedarf des **VKA Phenprocoumon** gemäß der Fachinformation (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011) 1,5 bis 4,5 mg. Bei einer sechsmonatigen Therapie entspricht dies einem Bedarf von 275 bis 824 mg.

In dieser Indikation ist der Tagesbedarf des **VKA Warfarin** gemäß der Fachinformation (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014) 2,5 bis 10 mg. Bei einer sechsmonatigen Therapie entspricht dies einem Bedarf von 458 bis 1.830 mg.

### **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. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Eliquis (Apixaban) 5 mg 20 Stück; PZN 01647755	38,18 € 5 mg Filmtabletten 20 Stück	36,38 €
Eliquis (Apixaban) 5 mg 60 Stück; PZN 01647778	92,53 € 5 mg Filmtabletten 60 Stück	90,73 €
Eliquis (Apixaban) 5 mg 200 Stück; PZN 01647809	282,80 € 5 mg Filmtabletten 200 Stück	281,00 €
Eliquis (Apixaban) 2,5 mg 10 Stück; PZN 08400012	24,57 € 2,5 mg Filmtabletten 10 Stück	12,83 €
Eliquis (Apixaban) 2,5 mg 20 Stück; PZN 08100029	38,18 € 2,5 mg Filmtabletten 20 Stück	36,38 €
Eliquis (Apixaban) 2,5 mg 60 Stück; PZN 08400035	92,53 € 2,5 mg Filmtabletten 60 Stück	90,73 €
Eliquis (Apixaban) 2,5 mg 200 Stück; PZN 10250465	282,80 € 2,5 mg Filmtabletten 200 Stück	281,00 €
Clexane (Enoxaparin- Natrium) 60 mg 12 Stück, PZN 06053279	93,64 € 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück; Festbetrag: 93,64 €	91,84 €
Clexane (Enoxaparin- Natrium) 60 mg 24 Stück, PZN 06053285	177,51 € 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 24 Stück; Festbetrag: 177,51 €	175,71 €
Clexane (Enoxaparin- Natrium) 80 mg 12 Stück, PZN 06053316	122,03 € 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück; Festbetrag: 122,03 €	120,23 €
Clexane (Enoxaparin- Natrium) 80 mg 24 Stück, PZN 06053345	234,69 € 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 24 Stück; Festbetrag: 234,69 €	232,89 €
Clexane (Enoxaparin- Natrium) 100 mg 12 Stück, PZN 06053351	150,18 € 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück; Festbetrag: 150,18 €	148,38 €
Clexane (Enoxaparin- Natrium) 100 mg 24 Stück, PZN 06053380	291,38 € 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 24 Stück; Festbetrag: 291,38 €	289,58 €
Mono Emborex (Certoparin- Natrium) 8.000 I.E. 10 Stück, PZN 01454507	112,72 € 8.000 I.E. Sicherheitsspritze 10 Stück; Festbetrag: 112,72 €	110,92 €
Mono Emborex (Certoparin- Natrium) 8.000 I.E. 25 Stück, PZN 01454513	267,81 € 8.000 I.E. Sicherheitsspritze 25 Stück; Festbetrag: 267,81 €	266,01 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 7.500 I.E. 10 Stück, PZN 07531870	112,72 € 7.500 I.E. Fertigspritze 10 Stück; Festbetrag: 112,72 €	110,92 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 7.500 I.E. 20 Stück, PZN 09197984	215,96 € 7.500 I.E. Fertigspritze 20 Stück; Festbetrag: 215,96 €	214,16 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 7.500 I.E. 50 Stück, PZN 07127927	528,38 € 7.500 I.E. Fertigspritze 50 Stück; Festbetrag: 528,38 €	526,58 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 10.000 I.E. 10 Stück, PZN 07531893	140,72 € 10.000 I.E. Fertigspritze 10 Stück; Festbetrag: 140,72 €	138,92 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 10.000 I.E. 20 Stück, PZN 09197990	272,34 € 10.000 I.E. Fertigspritze 20 Stück; Festbetrag: 272,34 €	270,54 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 12.500 I.E. 10 Stück, PZN 07531918	173,11 € 12.500 I.E. Fertigspritze 10 Stück; Festbetrag: 173,11 €	171,31 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 12.500 I.E. 20 Stück, PZN 09198009	337,61 € 12.500 I.E. Fertigspritze 20 Stück; Festbetrag: 337,61 €	335,81 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 15.000 I.E. 10 Stück, PZN 07531930	205,28 € 15.000 I.E. Fertigspritze 10 Stück; Festbetrag: 205,28 €	203,48 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 15.000 I.E. 20 Stück, PZN 09198015	402,40 € 15.000 I.E. Fertigspritze 20 Stück; Festbetrag: 402,40 €	400,60 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 18.000 I.E. 10 Stück, PZN 07531953	241,82 € 18.000 I.E. Fertigspritze 10 Stück; Festbetrag: 241,82 €	240,02 €
Fragmin (Dalteparin-Natrium) 18.000 I.E. 20 Stück, PZN 09198021	476,04 € 18.000 I.E. Fertigspritze 20 Stück; Festbetrag: 476,04 €	474,24 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,2 ml 10 Stück, PZN 08656131	36,16 € 0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 36,16 €	34,36 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,2 ml 10 Stück, PZN 07618571	36,16 € 0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 36,16 €	34,36 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 2 Stück, PZN 06559429	17,55 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stück; Festbetrag: 17,55 €	15,75 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 10 Stück, PZN 03431746	46,16 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 46,16 €	44,36 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 10 Stück, PZN 06562816	46,16 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 46,16 €	44,36 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 20 Stück, PZN 06182574	81,86 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 81,86 €	80,06 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 20 Stück, PZN 06562839	81,86 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 81,86 €	80,06 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 50 Stück, PZN 01384416	189,84 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 50 Stück; Festbetrag: 189,84 €	188,04 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,3 ml 50 Stück, PZN 06562845	189,84 € 0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 50 Stück; Festbetrag: 189,84 €	188,04 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,4 ml 10 Stück, PZN 08656148	60,64 € 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 60,64 €	58,84 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,4 ml 10 Stück, PZN 07301555	60,64 € 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 60,64 €	58,84 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,4 ml 20 Stück, PZN 01384391	111,02 € 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 111,02 €	109,22 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,4 ml 20 Stück, PZN 07301578	111,02 € 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 111,02 €	109,22 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 10 Stück, PZN 08656154	84,47 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 84,47 €	82,67 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 10 Stück, PZN 06562868	84,47 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 84,47 €	82,67 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 20 Stück, PZN 00351320	159,03 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 159,03 €	157,23 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 20 Stück, PZN 06562880	159,03 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 159,03 €	157,23 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 50 Stück, PZN 01384480	384,70 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 50 Stück; Festbetrag: 384,70 €	382,90 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 50 Stück, PZN 06562897	384,70 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 50 Stück; Festbetrag: 384,70 €	382,90 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 10 Stück, PZN 08656160	108,04 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 108,04 €	106,24 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 10 Stück, PZN 07301584	108,04 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 108,04 €	106,24 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 20 Stück, PZN 00351314	206,51 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 206,51 €	204,71 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 20 Stück, PZN 07301609	206,51 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 20 Stück; Festbetrag: 206,51 €	204,71 €
Fraxiparin (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 50 Stück, PZN 01384528	504,55 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 50 Stück; Festbetrag: 504,55 €	502,75 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 50 Stück, PZN 07301615	504,55 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 50 Stück; Festbetrag: 504,55 €	502,75 €
Fraxiparine (Nadroparin-Calcium) 1 ml 10 Stück, PZN 07301673	131,41 € 1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 131,41 €	129,61 €
Fraxodi 19.000 I.E./ml (Nadroparin-Calcium) 0,6 ml 10 Stück, PZN 07768201	154,63 € 0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 154,63 €	152,83 €
Fraxodi 19.000 I.E./ml (Nadroparin-Calcium) 0,8 ml 10 Stück, PZN 07768218	200,69 € 0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 200,69 €	198,89 €
Fraxodi 19.000 I.E./ml (Nadroparin-Calcium) 1 ml 10 Stück, PZN 07768224	246,37 € 1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 10 Stück; Festbetrag: 246,37 €	244,57 €
Clivarin 5.726 I.E./ml (Reviparin-Natrium) 0,6 ml 2 Stück, PZN 04119672	29,88 € 0,6 ml Fertigspritzen, 2 Stück; Festbetrag: 29,88 €	28,08 €
Clivarin 5.726 I.E./ml (Reviparin-Natrium) 0,6 ml 10 Stück, PZN 04120416	59,99 € 0,6 ml Fertigspritzen, 10 Stück; Festbetrag: 108,04 €	58,19 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Clivarin 5.726 I.E./ml (Reviparin-Natrium) 0,6 ml 20 Stück, PZN 04119689	108,49 € 0,6 ml Fertigspritzen, 20 Stück; Festbetrag: 206,51 €	106,69 €
Clivarodi 17.178 I.E./ml. (Reviparin-Natrium) 0,6 ml 5 Stück, PZN 04119637	106,62 € 0,6 ml Fertigspritzen, 5 Stück; Festbetrag: 148,11 €	104,82 €
Clivarodi 17.178 I.E./ml. (Reviparin-Natrium) 0,6 ml 10 Stück, PZN 04119643	204,33 € 0,6 ml Fertigspritzen, 10 Stück; Festbetrag: 287,22 €	202,53 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,5 ml 6 Stück, PZN 00182001	68,90 € 0,5 ml Fertigspritzen, 6 Stück; Festbetrag: 68,90 €	67,10 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,5 ml 10 Stück, PZN 07004372	108,04 € 0,5 ml Fertigspritzen, 10 Stück; Festbetrag: 108,04 €	106,24 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,5 ml 30 Stück, PZN 01580979	305,53 € 0,5 ml Fertigspritzen, 30 Stück; Festbetrag: 305,53 €	303,73 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,7 ml 6 Stück, PZN 00182018	91,17 € 0,7 ml Fertigspritzen, 6 Stück; Festbetrag: 91,17 €	89,37 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,7 ml 10 Stück, PZN 07004389	145,36 € 0,7 ml Fertigspritzen, 10 Stück; Festbetrag: 145,36 €	143,56 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,7 ml 30 Stück, PZN 01580985	418,78 € 0,7 ml Fertigspritzen, 30 Stück; Festbetrag: 418,78 €	416,98 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,9 ml 6 Stück, PZN 00182024	113,24 € 0,9 ml Fertigspritzen, 6 Stück; Festbetrag: 113,24 €	111,44 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,9 ml 10 Stück, PZN 07004550	182,32 € 0,9 ml Fertigspritzen, 10 Stück; Festbetrag: 182,32 €	180,52 €
Innohep (Tinzaparin- Natrium) 0,9 ml 30 Stück, PZN 01581080	530,97 € 0,9 ml Fertigspritzen, 30 Stück; Festbetrag: 530,97 €	529,17 €
Coumadin (Warfarin- Natrium) 5 mg 50 Stück, PZN 08516364	17,06 € 5 mg Tabletten 50 Stück; Festbetrag: 14,63 €	12,83 €
Coumadin (Warfarin- Natrium) 5 mg 100 Stück, PZN 00245546	22,90 € 5 mg Tabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	16,23 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Falithrom (Phenprocoumon) 1,5 mg 20 Stück, PZN 00972890	11,76 € 1,5 mg Filmtabletten 20 Stück; Festbetrag: 11,76 €	9,96 €
Falithrom (Phenprocoumon) 1,5 mg 100 Stück, PZN 00972915	14,40 € 1,5 mg Filmtabletten 100 Stück; Festbetrag: 14,52 €	12,60 €
Marcumar (Phenprocoumon) 3 mg 14 Stück, PZN 05541315	13,07 € 3 mg Tabletten 14 Stück; Festbetrag: 12,08 €	10,11 € <sup>1</sup>
Phenprogamma (Phenprocoumon) 3 mg 14 Stück, PZN 09404207	12,08 € 3 mg Tabletten 14 Stück; Festbetrag: 12,08 €	10,28 €
Falithrom (Phenprocoumon) 3 mg 20 Stück, PZN 04421721	12,52 € 3 mg Filmtabletten 20 Stück; Festbetrag: 12,52 €	10,72 €
Marcuphen-CT (Phenprocoumon) 3 mg 20 Stück, PZN 07636008	12,51 € 3 mg Tabletten 20 Stück; Festbetrag: 12,52 €	10,71 €
Phenpro ratiopharm (Phenprocoumon) 3 mg 20 Stück, PZN 04582128	12,52 € 3 mg Tabletten 20 Stück; Festbetrag: 12,52 €	10,72 €
Phenprocoumon acis (Phenprocoumon) 3 mg 20 Stück, PZN 10269507	12,52 € 3 mg Tabletten 20 Stück; Festbetrag: 12,52 €	10,72 €
Phenprogamma (Phenprocoumon) 3 mg 20 Stück, PZN 02704892	12,52 € 3 mg Tabletten 20 Stück; Festbetrag: 12,52 €	10,62 €
Marcumar (Phenprocoumon) 3 mg 49 Stück, PZN 05541321	18,56 € 3 mg Tabletten 49 Stück; Festbetrag: 14,57 €	12,17 € <sup>1</sup>
Falithrom (Phenprocoumon) 3 mg 50 Stück, PZN 04421738	14,54 € 3 mg Filmtabletten 50 Stück; Festbetrag: 14,63 €	12,74 €
Marcuphen-CT (Phenprocoumon) 3 mg 50 Stück, PZN 07636014	14,53 € 3 mg Tabletten 50 Stück; Festbetrag: 14,63 €	12,73 €
Phenpro ratiopharm (Phenprocoumon) 3 mg 50 Stück, PZN 04582134	14,54 € 3 mg Tabletten 50 Stück; Festbetrag: 14,63 €	12,74 €
Phenprocoumon acis (Phenprocoumon) 3 mg 50 Stück, PZN 10269513	14,54 € 3 mg Tabletten 50 Stück; Festbetrag: 14,63 €	12,74 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Phenprogamma (Phenprocoumon) 3 mg 50 Stück, PZN 02704900	14,63 € 3 mg Tabletten 50 Stück; Festbetrag: 14,63 €	12,54 €
Marcumar (Phenprocoumon) 3 mg 56 Stück, PZN 07768135	19,03 € 3 mg Tabletten 56 Stück; Festbetrag: 15,04 €	12,60 € <sup>1</sup>
Marcumar (Phenprocoumon) 3 mg 92 Stück, PZN 07768170	23,07 € 3 mg Tabletten 92 Stück; Festbetrag: 17,49 €	14,73 € <sup>1</sup>
Marcumar (Phenprocoumon) 3 mg 98 Stück, PZN 05541338	23,88 € 3 mg Tabletten 98 Stück; Festbetrag: 17,89 €	15,45 € <sup>1</sup>
Marcuphen-CT (Phenprocou- mon) 3 mg 98 Stück, PZN 06588626	17,15 € 3 mg Tabletten 98 Stück; Festbetrag: 17,89 €	15,35 €
Phenpro AbZ (Phenprocou- mon) 3 mg 98 Stück, PZN 06811219	17,62 € 3 mg Tabletten 98 Stück; Festbetrag: 17,89 €	15,82 €
Phenpro ratiopharm (Phen- procoumon) 3 mg 98 Stück, PZN 06575233	17,62 € 3 mg Tabletten 98 Stück; Festbetrag: 17,89 €	15,82 €
Falithrom (Phenprocoumon) 3 mg 100 Stück, PZN 04421744	17,98 € 3 mg Filmtabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	16,18 €
Marcuphen-CT (Phen- procoumon) 3 mg 100 Stück, PZN 07636020	17,97 € 3 mg Tabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	16,17 €
Phenpro AbZ (Phenprocou- mon) 3 mg 100 Stück, PZN 02059517	17,89 € 3 mg Tabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	15,69 €
Phenpro ratiopharm (Phen- procoumon) 3 mg 100 Stück, PZN 04582140	17,98 € 3 mg Tabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	16,18 €
Phenprocoumon acis (Phen- procoumon) 3 mg 100 Stück, PZN 10269542	17,98 € 3 mg Tabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	16,18 €
Phenprogamma (Phen- procoumon) 3 mg 100 Stück, PZN 02704917	18,03 € 3 mg Tabletten 100 Stück; Festbetrag: 18,03 €	15,74 €
<sup>1</sup> Apothekenabgabepreis über dem Festbetrag		



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

Zur Darstellung der Kosten von Apixaban wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet. Analog wurde zur Darstellung der Kosten der NMH und der VKA vorgegangen.

Sämtliche der in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Festbeträge sowie anfallende Rabatte gemäß §130a SGB V wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.07.2014).

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde unter Berücksichtigung von §130 und §130a wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP – (Apotheken-Abschlag + Herstellerrabatt)

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V nicht berücksichtigt.

Vom AAP wurde gemäß §130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,80 € pro Packung abgezogen. Dieser Betrag entspricht der Einigung für 2014 zwischen dem Deutschen Apothekenverband (DAV) und dem GKV-Spitzenverband (GKV-Spitzenverband (GKV-SV) 2013).

Für Apixaban ist bereits ein Rabatt gemäß §130b SGB V verhandelt worden. Der Rabatt ist im Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und dem daraus abgeleiteten AAP bereits berücksichtigt.

Der von den Herstellern zu gewährende Rabatt nach §130a SGB V, Abs. 1, Satz 1, §130a SGB V, Abs. 1a, Satz 1 und §130a SGB V, Abs. 3b, Satz 1 (7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens ohne Mehrwertsteuer) wurde für Apixaban nicht abgezogen, da dieser Rabatt im Rahmen der o.g. Vereinbarung gemäß §130b SGB V abgelöst wurde.

Für die Festbetragsregulierten Arzneimittel fallen Rabatte gemäß §130a Abs. 1 auf Basis von §130a Abs. 3 nicht an. Ein Rabatt gemäß §130a Abs. 3b ist für diese Arzneimittel anzurechnen, dieser kann aber durch Preissenkungen reduziert oder komplett abgelöst werden. Für die Festbetrags-Arzneimittel wurden daher die Rabatte der Lauer-Taxe entnommen.

### 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 regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

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
<b>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>				
<i>Initiale Behandlungsphase</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Keine	Keine	Keine
Clexane® multidose Injektionslösung/ Clexane® 60 mg/ 80 mg/ 100 mg (Enoxaparin-Natrium) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b)	Behandlung TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer: mindestens 5 Tage</li> <li>• vor Beginn der Therapie</li> <li>• am 1. Tag der Therapie</li> <li>• anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage</li> <li>• sowie am Ende der Therapie</li> </ul>	Mindestens 3
Mono-Embolex® Sicherheitsspritze 8000 I.E. BID (Certoparin-Natrium) (Novartis Pharma GmbH 2013)	Behandlung TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer: 10-14 Tage</li> <li>• vor Beginn der Therapie</li> <li>• am 1. Tag der Therapie</li> <li>• anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage</li> <li>• sowie am Ende der Therapie</li> </ul>	4-6

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
Fragmin® Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) (Pfizer Pharma GmbH 2013)	Behandlung TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer: mindestens 5 Tage</li> <li>• vor Beginn der Therapie</li> <li>• am 1. Tag der Therapie</li> <li>• anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage</li> <li>• sowie am Ende der Therapie</li> </ul>	Mindestens 3
Fraxiparine® Fertigspritze/Fraxodi® Injektionslösung (Nadroparin-Calcium) (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b)	Behandlung TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer: mindestens 5 Tage, üblicherweise 10 Tage</li> <li>• vor Beginn der Therapie</li> <li>• am 1. Tag der Therapie</li> <li>• anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage</li> <li>• sowie am Ende der Therapie</li> </ul>	Mindestens 3, üblicherweise 4-5
Clivarin® 5.726 I.E. Injektionslösung in Fertigspritzen/Clivarodi® 17.178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b)	Behandlung TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer zumindest 5 bis 7 Tage</li> <li>• vor Beginn der Therapie</li> <li>• am 1. Tag der Therapie</li> <li>• anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage</li> <li>• sowie am Ende der Therapie</li> </ul>	Mindestens 3-4

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
innohep <sup>®</sup> 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium) (Leo Pharma 2013, 2014)	Behandlung TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdauer: mindestens 6 Tage</li> <li>• vor Beginn der Therapie</li> <li>• am 1. Tag der Therapie</li> <li>• anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage</li> <li>• sowie am Ende der Therapie</li> </ul>	Mindestens 3-4
<i>(Parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe</i>				
Eliquis <sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Keine	Keine	Keine
Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Behandlung TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Bestimmung der Thromboplastinzeit	vor Behandlungsbeginn, am dritten Behandlungstag regelmäßig alle drei bis vier Wochen	5-11
Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013)	Behandlung TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Bestimmung der Thromboplastinzeit	vor Behandlungsbeginn, am dritten Behandlungstag regelmäßig alle drei bis vier Wochen	5-11

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>				
Eliquis <sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Keine	Keine	Keine
Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Bestimmung der Thromboplastinzeit	regelmäßig alle drei bis vier Wochen	7-9
Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Bestimmung der Thromboplastinzeit	regelmäßig alle drei bis vier Wochen	7-9
<sup>1</sup> im Sinne einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe				

*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 und der ZVT entnommen.

Für die NMH ist wegen des Risikos einer HIT die Thrombozytenzahl während der Behandlung regelmäßig nach dem folgenden Schema zu kontrollieren (Abbott Arzneimittel

GmbH 2013a, 2013b; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b; Leo Pharma 2013, 2014; Novartis Pharma GmbH 2013; Pfizer Pharma GmbH 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b):

- vor Beginn der Therapie
- am 1. Tag der Therapie
- anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage
- sowie am Ende der Therapie

Bei einer Behandlungsdauer von 10-14 Tagen (Certoparin-Natrium (Novartis Pharma GmbH 2013)) bedeutet dies vier bis sechs Thrombozytenzählungen. Bei mindestens fünftägiger Behandlungsdauer (Dalteparin-Natrium (Pfizer Pharma GmbH 2013)), Enoxaparin (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b)) bedeutet dies mindestens drei Thrombozytenzählungen. Für Nadroparin-Calcium (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b) mit einer mindestens fünftägigen, üblicherweise 10-tägigen Behandlungsdauer entspricht dies drei, üblicherweise vier bis fünf Thrombozytenzählungen. Bei der mindestens fünf- bis siebentägigen Behandlungsdauer von Reviparin-Natrium (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b) oder der mindestens sechstägigen von Tinzaparin-Natrium (Leo Pharma 2013, 2014) entspricht dies mindestens drei bis vier Thrombozytenzählungen.

Gemäß Fachinformationen der VKA ist eine Überwachung der Therapie angezeigt. Die Bestimmung der TPZ als standardisierter INR-Wert erfolgt vor Behandlungsbeginn, am dritten Behandlungstag und danach alle drei bis vier Wochen (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Das bedeutet für einen Behandlungszeitraum von drei bis sechs Monaten pro Jahr fünf- bis 11-mal. 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 (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Diese besonderen Umstände werden in der folgenden Berechnung nicht berücksichtigt. Die Kosten der ZVT werden dadurch unterschätzt. Sofern sich an diese Behandlungsphase eine sechsmonatige Phase der prolongierten Sekundärprophylaxe anschließt, ist weitere fünf- bis siebenmal eine Überprüfung der TPZ erforderlich (bei einer Überprüfung alle drei bis vier Wochen entsprechend den Fachinformationen (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011)).

*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. Geben Sie, so*

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. 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 Leistung in Euro
Thrombozytenzählung (EBM Gebührenordnungsposition 32037)	0,25 €
Thromboplastinzeit (TPZ)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus Plasma (EBM Gebührenordnungsposition 32133)</li> <li>• Aus Kapillarblut (EBM Gebührenordnungsposition 32134)</li> </ul>	<p style="text-align: right;">0,60 €</p> <p style="text-align: right;">0,75 €</p>
Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014)	

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

Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß der Fachinformationen Patientenindividuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b; AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b; CT Arzneimittel 2014, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b; Hexal AG 2012; Leo Pharma 2013, 2014; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Novartis Pharma GmbH 2013; Pfizer Pharma GmbH 2013; Ratiopharm GmbH 2012, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Ein regelhafter Unterschied zwischen den Alternativen besteht aber nur für die Thrombozytenzählung bei den NMH und der TPZ-Messung unter VKA. Weitere ggf. erforderliche Untersuchungen und Laborwertbestimmungen werden nicht betrachtet, weil sie für beide Therapieregimes als gleich hoch bewertet werden.

Gemäß Fachinformation der NMH ist eine regelmäßige Thrombozytenzählung bei allen Patienten indiziert, die ein NMH erhalten (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b; Leo Pharma 2013, 2014; Novartis Pharma GmbH 2013; Pfizer Pharma GmbH 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b). Die Kosten pro Einheit betragen laut Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) Gebührenordnungsposition (GOP) 32037 0,25 € (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014).

Gemäß Fachinformation der VKA ist eine regelmäßige Kontrolle der TPZ bei allen Patienten indiziert, die einen VKA erhalten (AbZ-Pharma GmbH 2014; acis Arzneimittel GmbH 2013; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014; CT Arzneimittel 2014; Hexal AG 2012; MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010; Ratiopharm GmbH 2012; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011). Die Kosten pro Einheit betragen laut EBM GOP 32113 0,60 € (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014). 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



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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>				
<i>Initiale Behandlungsphase</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von tiefen TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Keine	0,0	0 €
Clexane® 60 mg/ 80 mg/ 100 mg/Clexane® multidose Injektionslösung (Enoxaparin) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	0,75 – 1,50	52.300,50 €– 492.990,00 € <sup>2</sup>
Mono-Embolex® Sicherheitsspritze 8000 I.E. BID (Certoparin-Natrium) (Novartis Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	0,75 – 1,50	52.300,50 €– 492.990,00 € <sup>2</sup>
Fragmin® Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) (Pfizer Pharma GmbH 2013)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	0,75 – 1,50	52.300,50 €– 492.990,00 € <sup>2</sup>
Fraxiparine® Fertigspritze/Fraxodi® Injektionslösung (Nadroparin-Calcium)(GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a, 2011b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	0,75 – 1,50	52.300,50 €– 492.990,00 € <sup>2</sup>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Clivarin® 5.726 I.E. Injektionslösung in Fertigspritzen/Clivarodi® 17.178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) (Abbott Arzneimittel GmbH 2013a, 2013b)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	0,75 – 1,50	52.300,50 €– 492.990,00 € <sup>2</sup>
innohep® 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium) (Leo Pharma 2013, 2014) +	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Thrombozytenzählung	0,75 – 1,50	52.300,50 €– 492.990,00 € <sup>2</sup>
<i>(Parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe</i>				
Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b)	Behandlung von tiefen TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Keine	0,0	0 € <sup>3</sup>
Phenprocoumon: Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013)	Behandlung von tiefen TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Bestimmung der TPZ	3,00 – 6,60	209.202,00 €– 2.169.156,00 € <sup>3</sup>
Coumadin® 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Behandlung von tiefen TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	Bestimmung der TPZ	3,00 – 6,60	209.202,00 €– 2.169.156,00 € <sup>3</sup>
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>				
Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Keine	0,0	0 € <sup>4</sup>

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Phenprocoumon: Marcumar® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010), Falithrom (Hexal AG 2012), Phenpro AbZ (AbZ-Pharma GmbH 2014), Phenprogamma 3 (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011), Marcuphen-CT (CT Arzneimittel 2014), Phenpro ratiopharm (Ratiopharm GmbH 2012), Phenprocoumon acis (acis Arzneimittel GmbH 2013)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Bestimmung der TPZ	4,20 – 5,40	292.882,80 €– 1.774.764,00 € <sup>4</sup>
Coumadin® 5mg (Warfarin-Natrium) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	Bestimmung der TPZ	4,20 – 5,40	292.882,80 €– 1.774.764,00 € <sup>4</sup>

<sup>1</sup> im Sinne einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe  
<sup>2</sup> Kosten für eine die Initialbehandlung (erste sieben Tage für Apixaban, zwischen fünf und ca. 14 Tage für die niedermolekularen Heparine entsprechend der jeweiligen Fachinformation  
<sup>3</sup> Kosten für eine drei- bis sechsmonatige Behandlung mit Eliquis (ab Tag 8) bzw. mit Vitamin-K-Antagonisten (im Sinne einer parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe)  
<sup>4</sup> Kosten für eine sechsmonatige Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)

### 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 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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 <sup>*,**</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,*,**</sup>
<b>Zielpopulation</b>			
<b>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>			
<i>Behandlung über drei bis sechs Monate (Initiale Behandlungsphase über sieben Tage in einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich und anschließende Weiterbehandlung zwischen 84 und 176 Tagen in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich)</i>			
Eliquis <sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten (Apixaban)	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen <sup>1</sup>	281,00 €- 553,19 € <sup>2</sup>	19.595.254 €- 181.811.425 € <sup>2</sup>
<i>Initiale Behandlung mit niedermolekularen Heparinen</i>			
Clexane <sup>®</sup> 60 mg/80 mg/ 100 mg (Enoxaparin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	120,98 €- 121,73 €	8.436.419 €- 40.007.782 €
Mono-Embolex <sup>®</sup> Sicherheitsspritze 8000 I.E. (Certoparin-Natrium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	266,76 €- 378,43 €	18.602.242 €- 124.374.804 €
Fragmin <sup>®</sup> Fertigspritze (Dalteparin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	111,67 €- 112,42 €	7.787.196 €- 36.947.957 €
Fraxiparine <sup>®</sup> Fertigspritze/ Fraxodi <sup>®</sup> Injektionslösung (Nadroparin-Calcium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	106,99 €- 200,39 €	7.460.841 €- 65.860.177 €
Clivarin <sup>®</sup> 5.726 I.E. Injektionslösung in Fertigspritzen/Clivarodi <sup>®</sup> 17.178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	105,57 €- 204,03 €	7.361.818 €- 67.056.500 €
innohep <sup>®</sup> 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	90,12 €- 90,87 €	6.284.428 €- 29.865.334 €
<i>(Parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten</i>			
Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	15,60 €- 52,65 €	1.087.850 €- 17.303.949 €
Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	15,83 €- 71,52 €	1.103.889 €- 23.505.763 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>*,**</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,*,**</sup>
<i>Behandlungsregime aus niedermolekularem Heparin und Vitamin-K-Antagonist</i>			
Clexane <sup>®</sup> 60 mg/80 mg/ 100 mg (Enoxaparin-Natrium) + Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	136,58 €- 174,38 € <sup>2</sup>	9.524.270 €- 57.311.731 € <sup>2</sup>
Clexane <sup>®</sup> 60 mg/80 mg/ 100 mg (Enoxaparin-Natrium) + Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	136,81 €- 193,25 € <sup>2</sup>	9.540.309 €- 63.513.545 € <sup>2</sup>
Mono-Embolex <sup>®</sup> Sicherheitsspritze 8000 I.E. (Certoparin-Natrium) + Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	282,36 €- 431,08 € <sup>2</sup>	19.690.092 €- 141.678.753 € <sup>2</sup>
Mono-Embolex <sup>®</sup> Sicherheitsspritze 8000 I.E. (Certoparin-Natrium) + Coumadin <sup>®</sup> 5 mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	282,59 €- 449,95 € <sup>2</sup>	19.706.131 €- 147.880.567 € <sup>2</sup>
Fragmin <sup>®</sup> Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) + Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	127,27 €- 165,07 € <sup>2</sup>	8.875.046 €- 54.251.906 € <sup>2</sup>
Fragmin <sup>®</sup> Fertigspritze (Dalteparin-Natrium) + Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	127,50 €- 183,94 € <sup>2</sup>	8.891.085 €- 60.453.720 € <sup>2</sup>
Fraxiparine <sup>®</sup> Fertigspritze/ Fraxodi <sup>®</sup> Injektionslösung (Nadroparin-Calcium) + Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	122,59 €- 253,04 € <sup>2</sup>	8.548.691 €- 83.164.126 € <sup>2</sup>
Fraxiparine <sup>®</sup> Fertigspritze/ Fraxodi <sup>®</sup> Injektionslösung (Nadroparin-Calcium) + Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	122,82 €s- 271,91 € <sup>2</sup>	8.564.730 €- 89.365.941 € <sup>2</sup>
Clivarin <sup>®</sup> 5.726 I.E. Injektionslösung in Fertigspritzen/Clivarodi <sup>®</sup> 17.178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) + Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	123,04 €- 256,68 € <sup>2</sup>	8.580.071 €- 84.360.449 € <sup>2</sup>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro<sup>*,**</sup></b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a,*,**</sup></b>
Clivarin <sup>®</sup> 5.726 I.E. Injektionslösung in Fertigspritzen/Clivarodi <sup>®</sup> 17.178 Injektionslösung in Fertigspritzen (Reviparin-Natrium) + Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT bei Erwachsenen <sup>1</sup>	123,27 €- 275,55 € <sup>2</sup>	8.596.110 €- 90.562.263 € <sup>2</sup>
innohep <sup>®</sup> 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium) + Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	105,72 €- 143,52 € <sup>2</sup>	7.372.278 €- 47.169.283 € <sup>2</sup>
innohep <sup>®</sup> 20.000 Durchstechflasche bzw. Fertigspritze (Tinzaparin-Natrium) + Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen <sup>1</sup>	105,95 €- 162,39 € <sup>2</sup>	7.388.317 €- 53.371.097 € <sup>2</sup>
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>			
Eliquis <sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	557,21 € <sup>2</sup>	38.856.482 €- 183.132.639 € <sup>2</sup>
Phenprocoumon: Marcumar <sup>®</sup> , Falithrom, Phenpro AbZ, Phenprogamma 3, Marcuphen-CT, Phenpro ratiopharm, Phenprocoumon acis	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	19,55 €-51,45 € <sup>2</sup>	1.363.300 €- 16.909.557 € <sup>2</sup>
Coumadin <sup>®</sup> 5mg (Warfarin-Natrium)	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	20,43 €- 70,32 € <sup>2</sup>	1.424.666 €- 23.111.371 € <sup>2</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>*,**</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,*,**</sup>
<b>Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
Eliquis®		Keine Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Keine Abweichung der Jahrestherapiekosten zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen
<p>*Kosten für einen Patienten mit dem Durchschnittsgewicht von 75,60 kg</p> <p>** Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die kostenminimale Kombination der verfügbaren Packungsgrößen verwendet.</p> <p><sup>1</sup> im Sinne einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe</p> <p><sup>2</sup> Kosten für eine drei bis sechsmonatige initiale Antikoagulation und eine parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe</p> <p><sup>3</sup> Kosten für eine sechsmonatige Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</p>			
<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 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

### 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 sollen 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

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Apixaban und den Wirkstoffen der ZVT basieren auf der Annahme, dass die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets mit der entsprechenden Therapieoption behandelt wird. Diese Annahme stellt keine realistische Einschätzung der Situation nach der Indikationserweiterung und der mittel- oder langfristigen

Marktentwicklung dar. Dabei sind nicht nur die ZVT und Apixaban zu berücksichtigen, sondern auch andere Therapiealternativen.

Die Simulation von theoretischen Versorgungsanteilen ist mit diversen Unsicherheiten behaftet und muss dabei viele Faktoren berücksichtigen, die die Marktdurchdringung und -entwicklung beeinflussen. Wesentliche Einflussfaktoren können die Akzeptanz der medikamentösen Behandlung der Ärzteschaft und der Patienten, die Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften und anderen Ärzteorganisationen sowie die Bewertung der Wirtschaftlichkeit aus der Perspektive der GKV sein. Ein genaues Abbild der zukünftigen Versorgungssituation ist auch bei Berücksichtigung aller genannten Faktoren äußerst schwierig.

Im Anwendungsgebiet Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ist eine Umsteuerung der medikamentösen Therapie von VKA auf die NOACs zu erwarten. Der Anteil, den Apixaban dabei einnimmt, wird mittelfristig mit 8 % bis 10 % über alle Patienten in Deutschland geschätzt (vgl. Tabelle 3-K).

#### Kontraindikationen und Therapieabbrüche

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutungen.
- Lebererkrankung, die mit der Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
- Läsionen oder klinische Situation mit hohem Risiko einer schweren Blutung, wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzeration, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Auge, 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. UFH, NMH, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen, außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.

Die Kontraindikationen von Apixaban gemäß der Fachinformation (s.a. Abschnitt 3.4.1) und die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UE sind bei der Adjustierung der oben genannten Patientenzahlen zu berücksichtigen. Die in der Realität erwartete Rate der Therapieabbrüche



wird dabei durch die Rate der Therapieabbrüche in der AMPLIFY Studie simuliert (13,73% pro Jahr) (Pfizer 2013).

### Ambulantes und stationäres Setting

In der Indikation Behandlung der TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE kann davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer LE und auch ein Großteil der Patienten mit einer symptomatischen TVT initial stationär behandelt werden. In beiden Fällen schließt sich dem initial stationären Aufenthalt eine mehrmonatige bis lebenslange ambulante Weiterbehandlung an. Das RKI verzeichnet in seinem Themenheft einen rückläufigen Trend bezüglich der stationären Aufenthalte aufgrund von TVT (Robert Koch-Institut (RKI) 2009).

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Kosten zu Lasten der GKV berechnet, die bei einer ambulanten Behandlung der zugrunde liegenden Indikation entstehen. Unterschiede zu der berechneten ambulanten Behandlung, die aufgrund eines stationären Behandlungssettings bei den zu Lasten der GKV zu berechnenden Kosten entstehen, werden nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen entspricht der Darstellung der Therapiekosten für das Anwendungsgebiet A von Apixaban (Prophylaxe bei Patienten mit elektiven Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen) durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

*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 69.734 bis 328.660 Patienten der Zielpopulation 5.579 bis 32.866 Patienten mit Apixaban therapiert.

Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten reduzieren sich ebenfalls entsprechend von ca. 19.595.254 € – 181.811.425 € (prolongierte Sekundärprophylaxe: 38.856.482 € – 183.132.639 €) auf 1.567.699 € – 18.181.143 € (prolongierte Sekundärprophylaxe: 3.108.675 € – 18.313.264 €) gemäß der in diesem Kapitel getroffenen Annahmen innerhalb eines mittelfristigen Zeithorizonts.

Tabelle 3-K: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel bei einem geschätzten Marktanteil von 8,0 % bis 10 %

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Anzahl der Patienten	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<b>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (entsprechend einer initialen Antikoagulation und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe)</b>				
Apixaban (Eliquis® Filmtabletten)	Behandlung von LE und TVT sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	281,00 €– 553,19 €	5.579 – 32.866	1.567.699,00 €– 18.181.142,54 €
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE (prolongierte Sekundärprophylaxe)</b>				
Apixaban (Eliquis® Filmtabletten)	Behandlung von LE und TVT sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	557,21 €	5.579 – 32.866	3.108.674,59 €– 18.313.263,86 €

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3 wurde keine systematische bibliografische oder orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Im Weiteren wird abschnittsweise die Vorgehensweise für die Informationsbeschaffung beschrieben.

Abschnitt 3.3.1: Zur Bestimmung der leitliniengerechten Behandlungsalgorithmen wurde die in Abschnitt 3.2 identifizierte Leitlinie herangezogen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage entnommen. Die Recherche erfolgte am 16.07.2014 für die zweckmäßige Vergleichstherapie und am 11.08.2014 für Apixaban.

Abschnitt 3.3.2: Die Angaben zum Arzneimittelverbrauch finden sich in den Fachinformationen und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage entnommen. Die Recherche erfolgte am 16.07.2014 für die zweckmäßige Vergleichstherapie und am 11.08.2014 für Apixaban.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben und Festbeträge von Enoxaparin-Natrium, Certoparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Nadroparin-Calcium, Reviparin-Natrium, Tinzaparin-Natrium, Warfarin und Phenprocoumon wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.07.2014) entnommen (Lauer-Fischer 2014b, 2014c). Auch die Preisangaben zu Apixaban wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.07.2014) entnommen (Lauer-Fischer 2014a). 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 Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage entnommen. Die Recherche erfolgte am 16.07.2014 für die zweckmäßige Vergleichstherapie und am 11.08.2014 für Apixaban.

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: Die Angaben ergeben sich aus Informationen des RKI, die in Abschnitt 3.2 identifiziert wurden, und eigenen Berechnungen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Abbott Arzneimittel GmbH 2013a. *Fachinformation Clivarin® 5726 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen: (Stand November 2013)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2015.
2. Abbott Arzneimittel GmbH 2013b. *Fachinformation Clivarodi® 17178 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen: (Stand August 2013)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2015.
3. AbZ-Pharma GmbH 2014. *Fachinformation Phenpro AbZ 3mg Tabletten: (Stand April 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010238>, abgerufen am: 16.07.2014.
4. acis Arzneimittel GmbH 2013. *Fachinformation Phenprocoumon acis® 3 mg Tabletten: (Stand Dezember 2013)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
5. 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](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.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014. *Fachinformation Coumadin® 5mg: (Stand April 2014)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 24.07.2014.
7. 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.
8. 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.
9. CT Arzneimittel 2014. *Fachinformation Marcuphen®-CT 3 mg Tabletten: (Stand April 2014)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apixaban: Vom 07. Juni 2012*. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1944/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Apixaban\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1944/2012-06-07_AM-RL-XII_Apixaban_TrG.pdf), abgerufen am: 16.12.2013.

11. GKV Spitzenverband (GKV-SV) 2013. *Thema: Apothekenhonorierung: Apothekenabschlag*. Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema\\_apothekenhonorierung\\_1.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp), abgerufen am: 16.07.2014.
12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011a. *Fachinformation Fraxiparine®*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
13. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2011b. *Fachinformation Fraxodi®: (Stand: August 2011)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
14. Hein L. 2013. *Anthithrombotika und Antihömorretika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneimittelreport 2013*. Springerverlag, Heidelberg, S. 413–434.
15. Hexal AG 2012. *Fachinformation Falithrom® 1,5 mg mite, 3 mg Filmtabletten: (Stand August 2012)*. Verfügbar unter: [http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/2012\\_08\\_51002689\\_fi\\_it.pdf](http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/2012_08_51002689_fi_it.pdf), abgerufen am: 16.07.2014.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen*. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2014.pdf), abgerufen am: 10.06.2014.
17. Lauer-Fischer 2014a. *Eliquis (Auszug aus der Lauer-Steuer)*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 11.07.2014.
18. Lauer-Fischer 2014b. *Niedermolekulare Heparine (Auszug aus der Lauer-Steuer)*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 11.07.2014.
19. Lauer-Fischer 2014c. *Vitamin K-Antagonisten (Auszug aus der Lauer-Steuer)*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 16.07.2014.
20. Leo Pharma 2013. *Fachinformation innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml Durchstechflaschen Injektionslösung: (Stand September 2013)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
21. Leo Pharma 2014. *Fachinformation innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml Fertigspritzen Injektionslösung: (Stand Juni 2014)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
22. MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2010. *Fachinformation Marcumar® 3 mg: (Stand Dezember 2010)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
23. Novartis Pharma GmbH 2013. *Fachinformation Mono-Embolex 8000 I.E. Therapie Sicherheitsspritze: (Stand Oktober 2013)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/003413>, abgerufen am: 16.07.2014.
24. Pfizer 2013a. *Studienbericht der Studie AMPLIFY (CV185056 (B0661001)) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Data on file*.

25. Pfizer Pharma GmbH 2013b. *Fachinformation Fragmin® 7.500/10.000/12.500/15.000/18.000 I.E.: (Stand April 2013)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
26. Ratiopharm GmbH 2012. *Fachinformation Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten: (Stand Juli 2012)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
27. Robert Koch-Institut (RKI) 2009. *Venenerkrankungen der Beine*. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/venen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/venen.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 19.03.2014.
28. 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.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b. *Fachinformation Clexane® multidose 100 mg/ml: (Stand September 2013)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
30. Statistisches Bundesamt 2011. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung - 2009*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 11.04.2014.
31. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2011. *Fachinformation Phenprogamma® 3 mg: (Stand September 2011)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.

### 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 (Bristol-Myers Squibb / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b) ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets D folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung (die nachfolgenden Angaben wurden den Fachinformationen entnommen):

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial zweimal täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von zweimal täglich 5 mg.

Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt zweimal täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (zweimal täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung (mit entweder zweimal täglich Eliquis 5 mg, oder einem anderen Antikoagulanzen) begonnen werden (siehe Tabelle und Abschnitt 5.1).

Tabelle 3-L: Dosierungsschema und maximale Tagesdosis von Apixaban in AWG D

	<b>Dosierungsschema</b>	<b>Maximale Tagesdosis</b>
Behandlung einer TVT oder LE	10 mg, zweimal täglich für die ersten 7 Tage	20 mg
	gefolgt von 5 mg, zweimal täglich	10 mg
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung der TVT oder LE	2,5 mg, zweimal täglich	5 mg

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

### ***Vergessene Einnahme***

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Eliquis sofort einnehmen und danach mit der zweimal täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

### ***Umstellung der antikoagulativen Therapie***

Umstellung

- Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Eliquis (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

Umstellung von Therapie mit Vitamin K Antagonisten (VKA) auf Eliquis

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

Umstellung von Eliquis auf VKA Therapie

- Bei Patienten, die von Eliquis auf VKA Therapie umgestellt werden, sollte Eliquis mindestens für die ersten 2 Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach 2 Tagen gleichzeitiger Verabreichung von Eliquis und VKA sollte der INR Wert vor der nächsten Eliquis Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Eliquis 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 (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance 15 - 29 ml/min) gelten die folgenden Empfehlungen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2):

- für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance  $< 15$  ml/min oder für dialysepflichtige Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).



***Eingeschränkte Leberfunktion***

Eliquis ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2-fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs = Upper Limit of Normal = ULN) oder mit Gesamtbilirubinwerten  $\geq 1,5 \times$  ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Eliquis bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Eliquis sollten die Leberwerte bestimmt werden.

***Körpergewicht***

VTEp und VTEt - Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

***Geschlecht***

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

***Ältere Patienten***

VTEp und VTEt - Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

***Kinder und Jugendliche***

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

***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen. Eliquis sollte mit Wasser unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

***Gegenanzeigen***

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2).
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst 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 (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Blutungsrisiko***

Wie bei anderen Antikoagulanzen müssen Patienten, die mit Eliquis 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 Eliquis abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer anti-Faktor Xa Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen (siehe Abschnitt 5.1).

### ***Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen***

Auf Grund des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung mit anderen Antikoagulanzen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Einnahme von Eliquis und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), einschließlich Acetylsalicylsäure, behandelt werden.

Nach einem chirurgischen Eingriff wird die Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Eliquis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Erkrankungen, für die eine einfache oder duale Plättchenhemmung angezeigt ist, sollte vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung mit Eliquis eine sorgfältige Nutzen Risiko Abwägung erfolgen.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte die gleichzeitige Anwendung von ASS das Risiko einer größeren Blutung unter Apixaban von 1,8 % pro Jahr auf 3,4 % pro Jahr und das Blutungsrisiko unter Warfarin von 2,7 % pro Jahr auf 4,6 % pro Jahr. In dieser Studie war nur eine begrenzte Anzahl von Patienten (2,1 %) unter gleichzeitiger dualer Plättchenhemmung.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit hohem Risiko nach akutem Koronarsyndrom (gekennzeichnet durch mehrere kardiale und nicht kardiale Komorbiditäten), die ASS oder ASS+Clopidogrel erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg des Risikos für größere Blutungen (gemäß Klassifikation der ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis) für Apixaban (5,13 % pro Jahr) vs. Placebo (2,04 % pro Jahr) beobachtet.

### ***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.

### ***Patienten mit künstlichen Herzklappen***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis wurden nicht bei Patienten mit künstlichen Herzklappen untersucht, weder mit noch ohne Vorhofflimmern. Daher wird die Behandlung mit Eliquis bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### ***Operationen und invasive Eingriffe***

Eliquis 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.

Eliquis 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 (zu Kardioversion siehe Abschnitt 4.2).

***Vorrübergehende Unterbrechung der Therapie***

Das Absetzen von Antikoagulanzen, einschließlich Eliquis, 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 Eliquis begründet unterbrochen werden muss, sollte sie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

***Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion***

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe gegen thromboembolische Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Das Risiko für solche Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder die gleichzeitige Anwendung von anderen, auf die Hämostase wirkenden Arzneimitteln erhöht werden. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen mindestens 5 Stunden vor der ersten Dosis von Eliquis entfernt werden. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunktion erhöht werden. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuraxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzen zur Thromboseprophylaxe erhalten sollen, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.

Es gibt keine klinische Erfahrung bei der Anwendung von Apixaban mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern. Falls eine Notwendigkeit besteht, sollte basierend auf den pharmakokinetischen Daten von Apixaban, zwischen der letzten Dosis Apixaban und der Katheterentfernung ein Zeitraum von 20-30 Stunden (d.h. 2 x Halbwertszeit) liegen und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von Apixaban kann frühestens 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters erfolgen. Wie bei allen neuen Antikoagulanzen ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

***Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen***

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.

***Patienten mit aktiver Krebserkrankung***

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der Behandlung von TVT, der Behandlung von LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET) bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung wurde nicht untersucht.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

Begrenzte klinische Daten deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance 15-29 ml/min) erhöht ist, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.

Daher sollte Eliquis für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET) bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance 15 - 29 ml/min) nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min oder für dialysepflichtigen Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

***Ältere Patienten***

Höheres Alter kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 5.2).

Auch die Kombination von Eliquis mit ASS sollte bei älteren Patienten aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

***Körpergewicht***

Ein geringes Körpergewicht (< 60 kg) kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 5.2).

***Eingeschränkte Leberfunktion***

Eliquis ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B) sollte es mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST > 2 x ULN oder mit Gesamt Bilirubinwerten  $\geq 1,5$  x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Eliquis bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Eliquis sollten die Leberwerte bestimmt werden.

***Wechselwirkung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P Glykoprotein (P-gp)***

Die Anwendung von Eliquis wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4 und P-gp Inhibitoren, wie Azol Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir), erhalten. Diese Arzneimittel können die Apixaban Exposition in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban Exposition erhöhen (z.B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das 2-fache oder stärker erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

***Wechselwirkung mit Induktoren von CYP3A4 und P-gp***

Die gleichzeitige Anwendung von Eliquis mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban Exposition um ca. 50 % führen. In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern wurden eine verringerte Wirksamkeit und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die Apixaban gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur Apixaban erhielten, beobachtet.

Für Patienten, die gleichzeitig mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, gelten die folgenden Empfehlungen (siehe auch Abschnitt 4.5):

- In der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden;
- Für die Behandlung von TVT und die Behandlung von LE sollte Apixaban nicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann.

***Operationen nach Hüftfraktur***

Apixaban wurde nicht in klinischen Studien zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben, untersucht. Daher wird die Anwendung von Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

***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 (siehe Abschnitt 5.1).

***Informationen über sonstige Bestandteile***

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp***

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 Area under the curve (AUC) von Apixaban um das 2-fache und der mittleren  $C_{\max}$  um das 1,6-fache.

Die Anwendung von Eliquis 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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.

### ***Induktoren von CYP3A4 und P-gp***

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 sollte Apixaban in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen, in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAf sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nur mit Vorsicht gleichzeitig mit systemischen starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp eingesetzt werden.

Apixaban wird nicht empfohlen für die Behandlung von TVT und LE bei Patienten, die gleichzeitig systemisch mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

### ***Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und NSARs***

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos, ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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) oder mit Prasugrel (60 mg gefolgt von 10 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. Eliquis 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

### ***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 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ). Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu  $20 \mu M$ . 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 (siehe Abschnitt 4.9).

## **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 (siehe Abschnitt 5.3).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eliquis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen**

Es ist kein Antidot für Eliquis 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 (BID) über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich (QD) 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.

Bei schweren Blutungen sollte, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden.

Hämodialyse verringerte die Apixaban AUC um 14 % bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease (ESRD)) nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg

Apixaban. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Apixaban-Überdosis ist.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein European Assessment Report (EPAR), der sich auf Anwendungsgebiet D bezieht, ist am 22.08.2014 noch nicht vorliegend und wird nachgereicht.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Wie im relevanten Anhang II-D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschrieben, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung für alle Ärzte, die Eliquis voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung stellen. Die wichtigsten Sicherheitshinweise müssen in diesem Schulungsmaterial für alle Indikationen enthalten sein.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird vor Markteinführung für alle Ärzte, die Eliquis voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung stellen. Die wichtigsten Sicherheitshinweise müssen in diesem Schulungsmaterial für alle Indikationen enthalten sein.

Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Eliquis erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials sowie einen Plan zur Aussendung mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedsstaat abstimmen, bevor das Schulungsmaterial in deren Geltungsbereich verteilt wird.

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll Folgendes enthalten:

- Die Fachinformation
- Einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt
- Einen Patientenausweis

Der Leitfaden für den verschreibenden Arzt soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:

- Detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko
- Empfehlungen zu Dosierungen und Richtlinien für das Dosierungsschema für die verschiedenen Indikationen
- Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
- Hinweise zur Umstellung von oder auf Eliquis Behandlung
- Hinweise zu Operationen und invasiven Eingriffen, einschließlich zu begrenzter Unterbrechung der Therapie
- Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen
- Einsatz von Blutgerinnungstests und deren Interpretation
- Aufforderung, allen Patienten einen Patientenausweis auszuhändigen und bezüglich der folgenden Punkte zu instruieren:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist.
  - Die Bedeutung der Compliance
  - Die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen
  - Die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Eliquis hinzuweisen.

Der Patientenausweis soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:

- Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist.
- Die Bedeutung der Compliance
- Die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen
- Die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Eliquis hinzuweisen.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein EPAR, das sich auf Anwendungsgebiet D bezieht, ist am 22.08.2014 noch nicht vorliegend und wird nachgereicht.

Für Eliquis sind keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, verlangt (entsprechend Anhang IV zur Entscheidung der Europäischen Kommission).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen (siehe 3.4.2).

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.4 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.

Ein EPAR, der sich auf Anwendungsgebiet D bezieht, ist am 22.08.2014 noch nicht final vorliegend und wird nachgereicht.

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-M beschreibt alle Maßnahmen zur Risiko-Minimierung („proposed risk minimization activities“). Die folgenden Angaben basieren auf dem EU-RMP und werden im EPAR veröffentlicht werden (European Medicines Agency (EMA) 2014a).

Tabelle 3-M: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Blutungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive einer verblindeten Adjudizierung der Blutungskomplikationen in den pivotalen klinischen Prüfungen 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. 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. Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird der "Targeted Bleeding Questionnaire" für Meldungen mit	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>Anleitung zur Anwendung von Apixaban in Hochrisikogruppen, wie ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Abschnitt 4.2</li> <li>Anleitung für Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind in Abschnitt 4.3</li> <li>Reduktion der Dosis, wenn 2 der 3 Kriterien erfüllt sind: Ältere Patienten, schwere Nierenfunktionsstörung, geringes</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
	exzessiven Blutungen nach der Zulassung (oder dem Inverkehrbringen) implementiert.	<p>Körpergewicht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information zu Wechselwirkungen mit anderen die Gerinnung beeinflussenden Arzneimitteln in Abschnitt 4.5 der Fachinformation</li> <li>• Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</li> </ul> <p>Um das Risiko für Blutungen zu minimieren, werden im Leitfaden für den verschreibenden Arzt detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko gemacht.</p> <p>Im Patientenausweis sind für den Patienten explizit Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist, beschrieben.</p>
Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz beinhalten folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Data Monitoring Komitee beaufsichtigt alle laufenden Phase-3-Studien</li> <li>- ergänzende Erhebung von die Leber betreffenden Ereignissen</li> <li>- erhöhte Überwachung und Signaldetektion von die Leber betreffenden Ereignissen in klinischen Studien</li> <li>- Beurteilung der hepatischen Ereignissen durch ein externes verblindetes Hepatologen-Panel</li> <li>- Ad hoc Kontakt mit Berichtenden von schwerwiegenden die Leber betreffenden Ereignissen</li> </ul>	<p>Beschreibung des Auftretens erhöhter Leberwerte in der zuständigen Produktinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information zu Patienten mit erhöhten Leberenzymen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• In der Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung: Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.</li> <li>• Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</li> </ul> <p>Im Leitfaden für den verschreibenden Arzt werden explizit Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion gegeben.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>		
Leberfunktionsstörung	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz beinhalten folgende Punkte: - 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	Beschreibung des Auftretens erhöhter Leberwerte in der zuständigen Produktinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zu Kontraindikationen in Abschnitt 4.3</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• In der Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung: Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.</li> <li>• Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</li> </ul> Im Leitfaden für den verschreibenden Arzt werden explizit Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion gegeben.
Anwendungsfehler	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Beschreibung der Dosierung für jede Indikation und die Notwendigkeit der Patientenberatung für spezifische Dosierungsschemata in der zuständigen Produktinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierungen für die jeweiligen Indikationen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</li> <li>• Warnhinweise in 4.4 der Fachinformation.</li> <li>• Weitere Informationen in 5.2 der Fachinformation.</li> </ul> Um das Risiko von Medikationsfehlern zu minimieren, enthält der Leitfaden für den verschreibenden Arzt detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko, Empfehlungen zu Dosierungen und Richtlinien für das Dosierungsschema für die verschiedenen Indikationen, Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Hinweise zur Umstellung von oder auf Eliquis Behandlung, Hinweise zu Operationen und invasiven



Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		Eingriffen, einschließlich zu begrenzter Unterbrechung der Therapie, Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen, Einsatz von Blutgerinnungstests und deren Interpretation und die Aufforderung, allen Patienten einen Patientenausweis auszuhändigen und sie entsprechend zu instruieren.
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Einsatz bei Kindern	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz und weitere Informationen durch Pädiatrisches Untersuchungsprogramm (PIP)	Beschreibung der Indikation in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung der Beschränkung der Anwendung auf Erwachsene wird in Abschnitt 4.1 der Fachinformation beschrieben</li> <li>• Hinweis auf fehlende Daten zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> </ul>
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive Überwachung des Ausgangs der Schwangerschaft	Darstellung der Behandlungsempfehlungen während der Schwangerschaft und der Stillzeit in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation, dass keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vorliegen</li> </ul>
Schwere Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Beschreibung der Risiken bei schwerer Leberfunktionsstörung, Gegenanzeigen und Warnhinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> <li>• Gegenanzeigen im Abschnitt 4.3 für Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</li> <li>• Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• Patientenausweis</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
Schwere Nierenfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Beschreibung der Risiken bei schwerer Nierenfunktionsstörung, Gegenanzeigen und Warnhinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Weitere Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</li> <li>• Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte</li> <li>• Patientenausweis</li> </ul>
Schwarz oder Afroamerikaner	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Darstellung der Studienergebnisse bei Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeiten: Die Ergebnisse für alle Phase I-Studien zeigten keinen erkennbaren Unterschied in der Pharmakokinetik von Apixaban zwischen Personen weißer Hautfarbe/ Kaukasiern, Asiaten und Personen schwarzer Hautfarbe/Afroamerikanern (Abschnitt 5.2).
Operationen nach Hüftfraktur	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Hinweis in Abschnitt 4.1 der Fachinformation auf das Anwendungsgebiet VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
Patienten mit Vorhofflimmern und Herzklappenfehlern	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Hinweis in Abschnitt 4.1 der Fachinformation auf die Beschränkung des Anwendungsgebiets Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.
Patienten mit künstlichen Herzklappen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis wurden nicht bei Patienten mit künstlichen Herzklappen untersucht, weder mit noch ohne Vorhofflimmern. Daher wird die Behandlung mit Eliquis bei diesen Patienten nicht empfohlen.
Hämodynamisch instabile Patienten mit Lungenembolie	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Eliquis wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Nicht-kaucasische und nicht-asiatische ethnische Gruppen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Es liegen nur wenige klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Apixaban bei nicht-kaucasischen und nicht-asiatischen Patienten aus Studien zur Thromboembolieprophylaxe vor. Eine Risiko-Minimierungs-Maßnahme ist derzeit nicht erforderlich.
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.
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"> <li>• Klarstellung der Zielpopulation von Patienten Abschnitt 4.1 der Fachinformation.</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</li> </ul>
Quelle: EU-RMP (European Medicines Agency (EMA) 2014a)		

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.5 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.*

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Apixaban ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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 und dem RMP entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Bristol-Myers Squibb / Pfizer Pharma GmbH 2014a. *Fachinformation Eliquis<sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/013064>, abgerufen am: 11.08.2014.
2. Bristol-Myers Squibb / Pfizer Pharma GmbH 2014b. *Fachinformation Eliquis<sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014392>, abgerufen am: 11.08.2014.
3. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment report: Eliquis (Apixaban)*. Data on file.