

IQWiG-Berichte – Nr. 157

**Apixaban (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-20
Version: 1.0
Stand: 27.03.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-20

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette ten Haaf
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Stefan Lhachimi
- Stefanie Reken
- Christoph Schürmann
- Sebastian Werner
- Min Zhou

Schlagwörter: Apixaban, Vorhofflimmern, Nutzenbewertung

Keywords: Apixaban, Atrial Fibrillation, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	14
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	15
2.3.2 Studiencharakteristika	16
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.1 Ergebnisse zur VKA-Population	27
2.4.1.1 Gesamtergebnisse zur VKA-Population.....	27
2.4.1.2 Subgruppenanalysen zur VKA-Population.....	32
2.4.2 Ergebnisse zur ASS-Population	45
2.4.2.1 Gesamtergebnisse zur ASS-Population	45
2.4.2.2 Subgruppenanalysen zur ASS-Population.....	50
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	57
2.5.1 VKA-Population.....	57
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	57
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen: VKA-Population	61
2.5.2 ASS-Population	62
2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	62
2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen: ASS-Population	65
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	67
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	68
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	69
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	69
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	70
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	70

2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	71
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	80
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	81
2.7.2.3.2	Studienpool	81
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	82
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	89
2.7.2.4.3	Ergebnisse	90
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	92
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	92
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	92
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	92
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	94
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	95
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	95
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	95
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	96
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	96
3	Kosten der Therapie.....	97
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	97
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	97
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	97
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	97
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	99
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	100

3.2.1	Behandlungsdauer	100
3.2.2	Verbrauch	100
3.2.3	Kosten.....	100
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	100
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	101
3.2.6	Versorgungsanteile	101
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	101
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	102
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	102
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	102
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ...	102
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	103
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	103
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	103
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	103
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	104
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	106
6	Literatur	108
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)	15
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)	18
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)	21
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)	22
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population).....	23
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population).....	25
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)	26
Tabelle 10: VKA-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin	28
Tabelle 11: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Gesamtmortalität nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	33
Tabelle 12: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	35
Tabelle 13: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt systemische Embolie nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	36
Tabelle 14: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Myokardinfarkt nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	37
Tabelle 15: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen nach geografischer Region und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	38
Tabelle 16: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen nach geografischer Region, Geschlecht und Nierenfunktionseinschränkung, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	40
Tabelle 17: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen extrakraniell nach Geschlecht und Nierenfunktionseinschränkung, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	42
Tabelle 18: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen nach Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin.....	43

Tabelle 19: VKA-Population: Subgruppen – Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin	44
Tabelle 20: ASS-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS.....	46
Tabelle 21: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt Gesamtmortalität nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS	52
Tabelle 22: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) nach Eignung für VKA-Therapie, Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS.....	53
Tabelle 23: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen nach CHADS ₂ -Score, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS	54
Tabelle 24: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen extrakraniell nach CHADS ₂ -Score, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS.....	55
Tabelle 25: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen nach CHADS ₂ -Score, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS	56
Tabelle 26: VKA-Population: Apixaban vs. Warfarin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	58
Tabelle 27: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. Warfarin, Alter < 65 Jahre	61
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. Warfarin, Alter ≥ 65 Jahre	62
Tabelle 29: ASS-Population: Apixaban vs. ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	63
Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. ASS – Betrachtung der Ergebnisse der Gesamtpopulation	66
Tabelle 31: Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	67
Tabelle 32: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die VKA-Population im Dossier dargestellt werden	75
Tabelle 33: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die ASS-Population im Dossier dargestellt werden	78
Tabelle 34: Anteil randomisierter Patienten (Apixaban / Warfarin) der Studie ARISTOTLE mit mittlerem Anteil der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich während der Behandlung mit Warfarin nach Region und Land.....	85
Tabelle 35: Verordnung von Antikoagulanzen 2011. Angegeben sind die 2011 verordneten Tagesdosen	93
Tabelle 36: Beanspruchter Zusatznutzen von Apixaban des pU.....	94
Tabelle 37: Herleitung der Zielpopulation des pU.....	98
Tabelle 38: Zusammenfassung – Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	103
Tabelle 39: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	104

Tabelle 40: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient 105

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
CHADS ₂ -Score	Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter \geq 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA (2 Punkte)
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Internationale Harmonisierungskonferenz)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
LTOLE	offene Verlängerung (long-term open-label extension)
NVAF	nicht valvuläres Vorhofflimmern (non-valvular atrial fibrillation)
NYHA	New York Heart Association
PT	Prothrombinzeit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SE	systemische Embolie
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	system organ class (Organklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich (Time in therapeutic range)
UE	unerwünschtes Ereignis
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thromboembolie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung eines im November 2012 neu zugelassenen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Apixaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung eines im November 2012 neu zugelassenen Anwendungsgebiets des Wirkstoffs Apixaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2012 übermittelt.

Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende neue Anwendungsgebiet von Apixaban: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für folgende 2 Populationen getrennt wie folgt festgelegt:

- Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind (VKA-Population): VKA (Warfarin oder Phenprocoumon)
- Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht geeignet sind (ASS-Population): Acetylsalicylsäure (ASS)

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung des G-BA. Ein Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zu VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) bei Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind, in der Indikation NVAF mit einem oder mehreren Risikofaktoren. Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zu ASS (in zugelassener Dosierung von 50 mg bis 250 mg täglich) bei Patienten, die für eine Therapie mit VKA ungeeignet sind, in der Indikation NVAF mit einem oder mehreren Risikofaktoren.

Die Bewertung erfolgte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden herangezogen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Schlaganfälle (verschiedene Operationalisierungen, inklusive zur Behinderung führender Schlaganfälle)
- systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- transitorische ischämische Attacke (TIA)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Blutungen
 - Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - größere Blutungen (intrakranielle und extrakranielle größere Blutungen)
 - klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - Gesamtrate UE
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen
 - Kombination: Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Mortalität

Zum Endpunkt „Schlaganfall“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Sie umfassten Schlaganfälle ischämischer, hämorrhagischer oder unbekannter Ursache sowie Kombinationen hieraus. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu allen Operationalisierungen dargestellt und primär die alle Ursachen umfassende Operationalisierung herangezogen.

Auch zum Komplex „Blutungen“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Diese umfassten Blutungen unterschiedlichen Schweregrads (größere und nicht größere Blutungen). Da unter größeren Blutungen auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden und damit eine Überlappung mit dem Endpunkt Schlaganfall bestand, wurden zur Interpretation des Endpunkts größere Blutungen, insbesondere die extrakraniellen Blutungen, herangezogen.

Ergebnisse VKA-Population

In die Bewertung wurde eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen (ARISTOTLE). In dieser Studie wurde Apixaban mit Warfarin verglichen. Das Verzerrungspotenzial der ARISTOTLE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.

Die Ergebnisse dieser Studie wiesen jedoch auf eine Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bezüglich der Qualität der VKA-Behandlung hin. Bei Auswertung der Ergebnisse zur ARISTOTLE-Studie in Abhängigkeit vom Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 bis 3,0 (TTR) zeigten sich Interaktionen für einige der betrachteten Endpunkte (z. B. $p = 0,021$ für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Es ist zu vermuten, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) das Ergebnis beeinflusst. Die TTR stellt jedoch kein Baseline-Merkmal dar und ergab sich erst im Studienverlauf. Es ist also auch möglich, dass die TTR durch das Therapieergebnis (z. B. das Auftreten von Blutungen) selbst beeinflusst wurde, weshalb die TTR als subgruppenbildendes Merkmal weniger geeignet ist. Auch Patientencharakteristika (z. B. Blutungsrisiko) können die VKA-Behandlung und damit die TTR beeinflusst haben. Insgesamt ist nicht abschließend sicher, ob mit der TTR allein durch die Qualität der VKA-Behandlung bedingte Unterschiede abgebildet sind. Damit bleibt aufgrund der länderspezifisch heterogenen Therapieergebnisse unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie den Effekt einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat abbilden. Entsprechend dieser Unsicherheit ist die ARISTOTLE-Studie trotz ausreichender Größe und methodischer Güte nicht für die Ableitung eines Belegs zum Zusatznutzen von Apixaban geeignet, sondern lediglich zur Ableitung von Hinweisen.

Gesamtmortalität

Unter einer Behandlung mit Apixaban verstarben weniger Patienten (6,6 %) als unter einer Behandlung mit Warfarin (7,4 %). Das Ergebnis war statistisch signifikant (HR 0,89 [0,80; 1,00]; $p = 0,047$).

Für das Merkmal Alter ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,116$). Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile von verstorbenen Patienten zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,07 [0,84; 1,35]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Todesfälle unter Warfarin (8,4 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (7,2 %; HR 0,85 [0,72; 0,99]).

Auch für das Merkmal Gewicht (≤ 60 kg vs. > 60 kg) ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,067$). Diese Effektmodifikation beeinflusste die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Apixaban jedoch nicht.

Morbidität

Schlaganfall

Unter einer Behandlung mit Apixaban erlitten statistisch signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall (2,2 %) als unter einer Behandlung mit Warfarin (2,8 %; HR 0,79 [0,65; 0,95]). Bei Betrachtung der Ursachen (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannte Ursache) zeigte sich, dass die meisten Ereignisse ischämischer Ursache waren (276 von 449 Patienten mit Ereignis

[61 %]). Zudem ist der Unterschied zugunsten von Apixaban im Wesentlichen durch die geringere Rate hämorrhagischer Schlaganfälle bedingt (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %) Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; $p < 0,001$). Bei ischämischen Schlaganfällen zeigte sich kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,5 % vs. 1,5 %). Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch oder unbekannter Ursache)“ war nicht statistisch signifikant (HR 0,92 [0,74; 1,13]; $p = 0,422$). Das Ergebnis zum Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, der zur Bewertung der Schwere der Schlaganfälle herangezogen werden kann, war nicht statistisch signifikant (54 (0,6 %) vs. 64 (0,7 %) Patienten mit Ereignis; HR 0,84 [0,58; 1,20]).

Für den Endpunkt Schlaganfall (alle Ursachen) ergab sich für das Merkmal „Alter“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,062$). Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Schlaganfall zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,22 [0,80; 1,85]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Schlaganfälle unter Warfarin (3,3 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (2,4 %; HR 0,70 [0,57; 0,87]).

Systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA

Für die weiteren Morbiditätsendpunkte systemische Embolie (SE), Myokardinfarkt und TIA war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant. Für SE und Myokardinfarkt zeigten sich für die Merkmale Alter und Gewicht jeweils Hinweise auf Effektmodifikation, die jedoch keinen Einfluss auf die Aussage zu diesen Endpunkten hatten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARISTOTLE nicht erhoben. Es lagen daher keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

Nebenwirkungen – Blutungsereignisse

Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant, und dies galt entsprechend auch für den kombinierten Endpunkt aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen (6,8 % vs. 9,7 %; HR 0,68 [0,61; 0,75]). Aus den Informationen zur Lokalisation der größeren Blutungen geht hervor, dass der Großteil der Blutungen extrakraniell auftrat (615 von 789 Patienten mit Ereignis [78 %]). Der Vorteil von Apixaban zeigte sich jedoch sowohl bei intrakraniellen größeren Blutungen (HR 0,42 [0,30; 0,58]) als auch bei extrakraniellen größeren Blutungen (HR 0,79 [0,68; 0,93]).

Für die verschiedenen Endpunkte zum Komplex Blutungen zeigten sich für einzelne Merkmale Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation, deren Bedeutung jedoch nicht in allen Fällen interpretierbar war. Für keins der Merkmale zeigte sich eine konsistente Effektmodifikation über alle Blutungsendpunkte hinweg. Als einzige für die

Gesamtbewertung relevante Effektmodifikation verblieb beim kombinierten Blutungsendpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p = 0,029$) durch das Merkmal geografische Region. Solche Blutungsereignisse traten in allen Regionen unter Behandlung mit Warfarin häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban. Das Ergebnis war für alle Regionen statistisch signifikant. Dabei war der Effekt in Asien/Pazifik am stärksten und in Nordamerika am schwächsten ausgeprägt. Der Effekt war in Europa (HR 0,74 [0,62; 0,88]) etwas geringer ausgeprägt als in der Gesamtpopulation (HR 0,68 [0,61; 0,753]).

Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

Bei der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE und bei Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Apixaban. Jedoch wurden dabei jeweils auch Daten zu bereits spezifisch erhobenen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen solche Ereignisse, die durch andere Endpunkte bereits abgedeckt sind, nicht berücksichtigt wurden. Aus den Ereignisraten zu den spezifisch erhobenen Endpunkten und den Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE ging hervor, dass für alle 3 Endpunkte Szenarien denkbar sind, in denen statistisch signifikante Effekte lediglich durch die Miterfassung dieser Endpunkte resultieren und sich ohne Erfassung solcher Ereignisse sogar die Effektrichtung umkehren könnte. Dies könnte in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu einer Verfälschung der Nutzen-Schaden-Abwägung führen. Da die jeweiligen Effektgrößen nicht abschätzbar sind, wenn Patienten mit Ereignissen zu bereits erhobenen Endpunkten unberücksichtigt bleiben und damit nur tatsächliche Nebenwirkungen der Behandlungen in die Effektschätzer eingehen, wurden diese Endpunkte nicht weiter betrachtet.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Kombinierter Endpunkt Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität

Mit dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind. Kongruent zu den Ergebnissen in einigen der einzelnen Endpunkte (außer SE) zeigte sich auch in diesem kombinierten Endpunkt ein Vorteil von Apixaban gegenüber Warfarin (11,1 % vs. 12,9 %; HR 0,85 [0,78; 0,92]). Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Für das Merkmal Alter ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p = 0,042$). Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Ereignis zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,05 [0,87; 1,26]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Ereignisse des kombinierten Endpunkts unter Warfarin (15,0 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (12,2 %; HR 0,80 [0,73; 0,88]).

Ergebnisse ASS-Population

In die Bewertung wurde eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen (AVERROES). In dieser Studie wurde Apixaban mit ASS verglichen. ASS wurde mit 81 bis 324 mg täglich dosiert. Ca. 7 % der Patienten waren für eine ASS-Dosis außerhalb der Zulassung (50 mg bis 250 mg) vorgesehen. Demnach hat der pU separate Auswertungen für die zulassungskonform behandelten Patienten vorgelegt. Diese wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für das Merkmal ASS-Dosis zeigten sich in der AVERROES-Studie Effektmodifikationen u. a. bei den Endpunkten Gesamtmortalität, größere Blutungen und dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität. Die Interpretation der Ergebnisse zum Merkmal ASS-Dosis ist allerdings schwierig, da die ASS-Dosis zum einen ein Merkmal für das Komplikationsrisiko (z. B. für das Risiko von Blutungen) sein kann, da die Studienärzte die Dosis ggf. je nach Risiko für Blutungen oder Folgekomplikationen oder auch nach lokalen Gewohnheiten gewählt haben. Zum anderen kann die ASS-Dosis direkt das Therapieergebnis der Vergleichsgruppe beeinflussen, da in dieser (und nur in dieser) die gewählte ASS-Dosis auch eingesetzt wird. Da abschließend keine ausreichende Abgrenzung von Patientengruppen bezüglich der geplanten ASS-Dosis möglich ist (insbesondere auch nicht für zukünftige Therapieentscheidungen), werden die Ergebnisse zum Effektmodifikator ASS-Dosis nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Die Aussagesicherheit der AVERROES-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch verringert, da unklar ist, ob die Ergebnisse allgemein auf mit ASS behandelte Patienten jeglichen Komplikationsrisikos übertragen werden können.

Innerhalb der AVERROES-Studie wurde zwischen Patienten, bei denen die fehlende Eignung für eine VKA-Therapie nachgewiesen wurde, und solchen, bei denen dies nur erwartet wurde, unterschieden. Dies stellt die Aussagekraft der AVERROES-Studie nicht grundsätzlich infrage. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte jedoch eine Betrachtung des Merkmals VKA-Eignung über die Subgruppen „ungeeignet für VKA-Therapie (erwartet vs. nachgewiesen)“.

Das Verzerrungspotenzial der AVERROES-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig. Insgesamt war die AVERROES-Studie dazu geeignet, Hinweise auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Mortalität

Das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtmortalität war nicht statistisch signifikant (HR 0,83 [0,65; 1,08]; $p = 0,161$).

Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,082$). Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile verstorbener Patienten zwischen Apixaban und ASS nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,75 [0,88; 3,48]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Todesfälle

unter ASS (6,6 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (4,8 %; HR 0,75 [0,57; 0,996]).

Morbidität

Schlaganfall

Unter einer Behandlung mit Apixaban erlitten statistisch signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall als unter einer Behandlung mit ASS (1,9 % vs. 3,8 %; HR 0,49 [0,35; 0,69]; $p < 0,001$). Bei Betrachtung der Ursachen (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannte Ursache) zeigte sich, dass die meisten Ereignisse ischämischer Ursache waren (112 von 148 Patienten mit Ereignis [76 %]). Zudem war der Unterschied zugunsten von Apixaban im Wesentlichen durch die geringere Rate ischämischer Schlaganfälle bedingt (1,2% vs. 3,1%; HR 0,38 [0,25; 0,58]). Bei hämorrhagischen Schlaganfällen zeigte sich zwar ein numerischer Unterschied zugunsten von Apixaban, insgesamt erlitten jedoch nur wenige Patienten ein Ereignis, und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant (0,2 % vs. 0,4 %; HR 0,67 [0,24; 1,88]). Das Ergebnis zum Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, der zur Bewertung der Schwere der Schlaganfälle herangezogen werden kann, war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Apixaban (0,7 % vs. 2,0 %; HR 0,34 [0,20; 0,58]).

Beim Endpunkt Schlaganfälle (alle Ursachen) zeigte sich für das Merkmal „ungeeignet für VKA-Therapie“ ein Hinweis ($p = 0,151$) auf eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen (nachgewiesen bzw. erwartet ungeeignet für VKA-Therapie) traten unter Apixaban statistisch signifikant weniger Schlaganfälle auf als unter ASS. Der Effekt war bei Patienten aus der Subgruppe „nachgewiesen“ (HR 0,36 [0,20; 0,63]) stärker ausgeprägt als bei Patienten aus der Subgruppe „erwartet“ (HR 0,60 [0,39; 0,93]).

Systemische Embolie

Für den Endpunkt SE zeigte sich ein Vorteil von Apixaban gegenüber ASS. Das Ergebnis war statistisch signifikant (2 (0,1 %) vs. 13 (0,5 %); HR 0,15 [0,04; 0,68]; $p = 0,014$).

Myokardinfarkt

Der Anteil von Patienten mit einem Myokardinfarkt unterschied sich nicht maßgeblich zwischen der Apixaban- und der ASS-Gruppe (0,9 % vs. 0,9 %; HR 0,96 [0,54; 1,70]; $p = 0,892$).

Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Der Endpunkt TIA wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie AVERROES prädefiniert und vom pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung von Apixaban eingeschlossen. Da zum Endpunkt TIA im Dossier des pU keine Daten für die ASS-Population ≤ 250 mg vorlagen, war eine Bewertung im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie AVERROES nicht erhoben. Entsprechend lagen keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

Nebenwirkungen – Blutungsereignisse

Sowohl größere Blutungen (1,6 % vs. 1,0 %; HR 1,54 [0,95; 2,50]; $p = 0,080$) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,3 % vs. 2,5 %; HR 1,32 [0,95; 1,82]; $p = 0,095$) traten unter Apixaban häufiger als unter ASS auf. Das Ergebnis der Einzelendpunkte war allerdings jeweils nicht statistisch signifikant, das Ergebnis des kombinierten Endpunkts aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen war im Gegensatz dazu statistisch signifikant (4,8 % vs. 3,5 %; HR 1,38 [1,05; 1,81]; $p = 0,019$). Aus den Informationen zur Lokalisation der größeren Blutungen ging hervor, dass etwa 2 Drittel aller größeren Blutungen extrakraniell auftraten. Das Ergebnis für extrakranielle größere Blutungen war statistisch signifikant zuungunsten von Apixaban (1,2 % vs. 0,6 %; HR 1,92 [1,05; 3,51]; $p = 0,034$).

Für 3 der 4 Endpunkte zum Komplex Blutungen zeigte sich für das Merkmale Schweregrad (gemessen am CHADS₂-Score) ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation. Durchgängig zeigte sich, dass bei Patienten mit höchstens einem Risikofaktor (CHADS₂-Score ≤ 1) kein erhöhtes Blutungsrisiko unter Apixaban gegeben war. Bei Patienten mit einem CHADS₂-Score > 1 zeigte sich hingegen durchweg ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Apixaban. Die Ausnahme bildete der Endpunkt größere Blutungen insgesamt, der allerdings auch hämorrhagische Schlaganfälle umfasste.

Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

Bei der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE und bei Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Apixaban. Jedoch wurden dabei jeweils auch Daten zu bereits spezifisch erhobenen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen solche Ereignisse die durch andere Endpunkte bereits abgedeckt sind, nicht berücksichtigt wurden. Aus den Ereignisraten zu den spezifisch erhobenen Endpunkten ging hervor, dass für die beiden Endpunkte UE und Therapieabbrüchen wegen UE Szenarien denkbar sind, in denen statistisch signifikante Effekte lediglich durch die Miterfassung dieser Endpunkte bedingt sind. Es gibt allerdings im Gegensatz zur VKA-Population keinen Anhalt dafür, dass sich die Effektrichtung umdrehen könnte, wenn solche Endpunkte nicht miterfasst werden. Für den dritten Endpunkt SUE lag sogar die absolute Risikodifferenz mit 5,2 % deutlich oberhalb der addierten Risikodifferenz für Schlaganfälle und SE von 2,3 %. Bei Betrachtung der einzelnen Organklassen (SOC; Daten lagen nur für die Gesamtpopulation der Studie vor) fiel jedoch auf, dass lediglich im Bereich „nervous system disorders“ ein auffälliger Unterschied zugunsten von Apixaban vorlag. Dieser wiederum war praktisch ausschließlich durch einen Vorteil in den preferred terms „ischaemic stroke“, „cerebrovascular accident“ und „transient ischaemic attack“

bedingt. Der Vorteil von Apixaban im Bereich SUE erscheint daher ausreichend sicher durch den Endpunkt „Schlaganfälle“ abgebildet zu werden.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Kombinierter Endpunkt Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität

Mit dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind. Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt war statistisch signifikant zugunsten von Apixaban (6,4 % vs. 8,7 %; HR 0,73 [0,60; 0,89]; $p = 0,002$). Dieses Ergebnis ist kongruent mit den in den einzelnen Endpunkten beobachteten Ergebnissen, da bei diesen absolut mehr Ereignisse unter Apixaban verhindert wurden (Mortalität, SE, Schlaganfälle) als auftraten (Blutungen).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, VKA-Population

Alter < 65 Jahre

In der Gesamtschau verbleibt für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre ein positives Ergebnis mit Ergebnissicherheit „Hinweis“ zugunsten von Apixaban im Komplex Blutungen. Dieser Vorteil zeigt sich für größere als auch für klinisch relevante nicht größere Blutungen. Das Ausmaß liegt bei Betrachtung des kombinierten Blutungsendpunkts bei „beträchtlich“, bei Betrachtung der extrakraniellen größeren Blutungen jedoch bei gering. Der Vorteil im Komplex Blutungen spiegelt sich nicht im kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SE, größeren Blutungen oder Mortalität wider. Numerisch traten bei diesem Endpunkt wie auch beim Endpunkt Gesamtmortalität sogar bei Patienten unter 65 Jahren mehr Ereignisse unter Apixaban auf. Darüber hinaus ist aufgrund fehlender Daten unklar, ob andere UE als Blutungen häufiger oder seltener unter Apixaban auftreten.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Alter ≥ 65 Jahre

In der Gesamtschau verbleiben für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahre durchweg positive Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis) zugunsten von Apixaban. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist das Ausmaß gering, für den Komplex Blutungen gering bis beträchtlich. Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfälle, SE, größere Blutung und Mortalität ist das Ausmaß beträchtlich. Dem steht zwar gegenüber, dass zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE aussagekräftige Daten fehlen. Es erscheint jedoch aufgrund der konsistent positiven Ergebnisse zur Mortalität und zu Blutungen in dieser Patientengruppe nicht angebracht, deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens für Apixaban herabzusetzen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahren ein Hinweis für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Apixaban gegenüber Warfarin.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, ASS-Population

In der Gesamtschau verbleiben bei Betrachtung der Gesamtpopulation für die Endpunkte Schlaganfall und SE Hinweise auf einen Zusatznutzen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. Dem steht ein Hinweis für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß gering gegenüber (vorrangig nicht größere Blutungen). Da sich auch im kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt, erscheint es jedoch nicht sachgerecht, deshalb das Ausmaß von beträchtlich auf gering herabzustufen. Insgesamt ergibt sich damit bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS.

Keine der identifizierten Effektmodifikationen (Merkmale Eignung für VKA-Therapie, Alter und Schweregrad [gemessen am CHADS₂-Score]) führt zu einer von der Gesamtpopulation abweichenden Gesamtabwägung.

Zusammenfassend ergibt sich für die ASS-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit ASS.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte ASS-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Zusammenfassung der Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

- VKA-Population: Apixaban vs. Vitamin-K-Antagonist
 - Alter < 65 Jahre: kein Beleg für einen Zusatznutzen
 - Alter ≥ 65 Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
- ASS-Population: Apixaban vs. ASS
 - gesamte Zielpopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Die Gesamtaussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Bewertung von Apixaban erfolgte gemäß Fachinformation für folgendes Anwendungsgebiet: „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II)“ [3]. Innerhalb dieses Anwendungsgebiets wurde unterschieden zwischen Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind (im Folgenden: „VKA-Population“), und Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind (im Folgenden: „ASS-Population“). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA getrennt für diese beiden Populationen festgelegt und ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich
VKA-Population ^a	Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Phenprocoumon oder Warfarin)	Apixaban vs. VKA (Phenprocoumon oder Warfarin)
ASS-Population ^b	Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung (50 mg bis 250 mg)	Apixaban vs. ASS

a: Im Dossier bezeichnet der pU diese Population als „Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind“.
b: Im Dossier bezeichnet der pU diese Population als „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“.
ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist; vs.: versus

Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von

- Apixaban vs. VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) bei Patienten der VKA-Population und
- Apixaban vs. ASS (50 mg bis 250 mg) bei Patienten der ASS-Population.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4B und 4C, jeweils Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apixaban (bis zum 20.11.2012 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Apixaban (letzte Suche am 21.11.2012)

Eigene Recherche:

- Recherche in Studienregistern zu Apixaban zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 02.01.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B und Modul 4C, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
VKA-Population			
ARISTOTLE (CV185030)	ja	ja	nein
ASS-Population			
AVERROES (CV185048)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist			

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Eine weitere durch den pU identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie B0661003 (CV185067) [4] wurde von der Bewertung ausgeschlossen, da sie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen die Einschlusskriterien zur Studiendauer im betrachteten Anwendungsgebiet nicht erfüllt (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.1). Diese Studie wurde auch vom pU mit derselben Begründung ausgeschlossen.

In der AVERROES-Studie schloss sich an die doppelblinde Phase-III eine offene Verlängerungsstudie (long-term open-label extension, LTOLE) an, in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhielten. Da die Teilnahme an dieser Studie freiwillig war und ca. ein Drittel der Patienten nicht an dieser Verlängerungsstudie teilnahmen wird diese im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban ebenfalls nicht weiter betrachtet. Auch dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 und in Modul 4C, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Bei den beiden eingeschlossenen Studien handelt es sich um aktiv kontrollierte Zulassungsstudien des pU, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin (ARISTOTLE) bzw. ASS (AVERROES) untersucht wurde. Beide Studien waren randomisiert und doppelblind. In die Studie ARISTOTLE wurden insgesamt 18 201 Patienten und in die Studie AVERROES insgesamt 5 598 Patienten randomisiert.

Die Gesamtstudiendauer der Studie ARISTOTLE umfasste eine Behandlungsperiode und eine Nachbeobachtungsperiode. Die Behandlungsperiode umfasste den Zeitraum bis zum Behandlungsabbruch eines Patienten bzw. bis zum Erreichen von etwa 448 Ereignissen des primären Endpunktes (je nachdem, welches Kriterium zuerst erfüllt wurde). Die Nachbeobachtungsperiode umfasste den Zeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch eines Patienten oder bis zum Erreichen von etwa 448 Ereignissen des primären Endpunktes (je nachdem, welches Kriterium zuletzt erfüllt wurde). Die durchschnittliche Studiendauer der ARISTOTLE-Studie betrug 1,7 Jahre (1 Tag bis 4,1 Jahre).

In der ARISTOTLE-Studie erhielten die Patienten 2-mal täglich 5 mg Apixaban (bzw. 2-mal täglich 2,5 mg Apixaban bei einer Untergruppe der Patienten, die bei Randomisierung 2 der folgenden Kriterien erfüllten: Alter \geq 80 Jahre, Körpergewicht \leq 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl) gegenüber einer Therapie mit Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0). Zusätzlich zu Apixaban wurde entsprechend Warfarin-Placebo bzw. zusätzlich zu Warfarin entsprechend Apixaban-Placebo verabreicht.

Die Gesamtstudiendauer der Studie AVERROES umfasste ebenfalls eine Behandlungsperiode und eine Nachbeobachtungsperiode bzw. optional die Teilnahme an der offenen Verlängerungsstudie LTOLE. Die Behandlungsperiode der AVERROES-Studie umfasste den Zeitraum bis zum Behandlungsabbruch eines Patienten oder bis zum Erreichen von etwa 226 Ereignissen des primären Nutzenendpunktes (je nachdem, welches Kriterium zuerst erfüllt wurde). Diese Studie wurde jedoch nach der ersten geplanten Interimsanalyse wegen

überlegener Wirksamkeit von Apixaban anhand prädefinierter Kriterien vorzeitig beendet. Für Patienten, die nicht an der offenen Verlängerungsstudie (LTOLE) teilnahmen, dauerte die Nachbeobachtungsperiode bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation. Die durchschnittliche Studiendauer der AVERROES-Studie betrug 1,1 Jahre (1 Tag bis 2,9 Jahre).

In der AVERROES-Studie erhielten die Patienten Apixaban (Dosierung entspricht der ARISTOTLE-Studie) gegenüber einer Therapie mit ASS (81-324 mg 1-mal täglich) und die jeweils entsprechenden Placebomedikamente. Weiterhin erhielten die Patienten in der doppelblinden Phase der AVERROES-Studie ASS-Dosierungen von 81 mg bis 324 mg täglich. Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS in der für die vorliegende Indikation zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg bis 250 mg) [5-7] wurden vom pU solche Patienten von der Bewertung ausgeschlossen, die eine höhere Dosis als 1-mal täglich 250 mg ASS erhalten sollten (insgesamt 395 Patienten; dies entspricht 7,06 % der Gesamtpopulation). Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt, und es werden im Rahmen dieser Bewertung entsprechend nur solche Patienten der AVERROES-Studie betrachtet, die ASS in der für die vorliegende Indikation zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg bis 250 mg erhalten sollten (siehe Abschnitt 2.7.1).

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VKA-Population						
ARISTOTLE (CV185030)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch	Erwachsene (Männer und Frauen ≥ 18 Jahre) mit dokumentiertem nicht valvulärem Vorhofflimmern (mit oder ohne vorausgegangene Warfarin-/ VKA-Therapie) und mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall	Apixaban (N = 9120) Warfarin (N = 9081)	Behandlung: bis zum früheren Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsabbruch des Patienten oder ▪ Erreichen von 448 Ereignissen des primären Endpunktes (Stichtag) Durchschnitt: 1,7 Jahre (1 Tag – 4,1 Jahre) Nachbeobachtung: bis zum späteren Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch des Patienten oder ▪ Erreichen von 448 Ereignissen des primären Endpunktes 	40 Länder weltweit mit insgesamt 1053 Studienzentren, davon: Asien/Pazifik (176), Europa (424), Lateinamerika (137), Nordamerika (316) 12/2006 – 05/2011	primär: kombinierter Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) sekundär: Gesamtmortalität, Schlaganfälle, systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA, Blutungen, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population) (Fortsetzung)

Fragestellung Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASS-Population						
AVERROES (CV185048)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch	Erwachsene (Männer und Frauen ≥ 50 Jahre) mit dokumentiertem nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall, die beim Screening aktuell keine VKA-Therapie aus einem der folgenden Gründe erhielten: <ul style="list-style-type: none"> Vorausgegangene VKA-Therapie war nachgewiesenermaßen ungeeignet und wurde daher abgebrochen. Eine VKA-Therapie hat vorher nicht stattgefunden, ist jedoch erwarteterweise ungeeignet. 	Apixaban (N = 2807) ASS (N = 2791) davon Teilpopulation: ASS-Population ≤ 250 mg ^b : Apixaban (n = 2607) ASS (n = 2596)	Behandlung: bis zum früheren Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsabbruch des Patienten oder Erreichen von 226 Ereignissen des primären Endpunktes. Die Studie wurde nach der ersten geplanten Interimsanalyse anhand prädefinierter Kriterien wegen überlegener Wirksamkeit von Apixaban vorzeitig beendet. Stichtag für Ereignisse des primären Endpunktes war der 28.05.2010. Durchschnitt: 1,1 Jahre (1 Tag – 2,9 Jahre) doppelblinde Phase Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> bis 30 Tage nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation 	36 Länder weltweit mit insgesamt 526 Studienzentren, davon: Asien/Pazifik (95), Europa (233), Lateinamerika (98), Nordamerika (100)	primär: kombinierter Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) sekundär: Gesamtmortalität, Schlaganfälle, systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA, Blutungen, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Diese Teilpopulation ist die für die Nutzenbewertung relevante Population.
ASS: Acetylsalicylsäure; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; SE: systemische Embolie; TIA: transitorische ischämische Attacke, VKA: Vitamin-K-Antagonist

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie	Apixaban	Warfarin
VKA-Population		
ARISTOTLE	Apixaban-Tablette 5 mg 2-mal täglich oral (oder 2,5 mg 2-mal täglich oral bei ausgewählten Patienten ^a) + Warfarin-Placebo-Tablette 2 mg 1, 2 oder 3 Tabletten täglich ^b oral	Warfarin-Tablette 2 mg 1, 2 oder 3 Tabletten täglich ^b oral + Apixaban-Placebo-Tablette 5 mg 2-mal täglich oral (oder 2,5 mg 2-mal täglich oral bei ausgewählten Patienten ^a)
ASS-Population		
AVERROES	Apixaban-Tablette 5 mg 2-mal täglich oral (oder 2,5 mg 2-mal täglich oral bei ausgewählten Patienten ^a) + ASS-Placebo-Tablette 81 mg 1, 2, oder 3 Tabletten 1-mal täglich ^c oral	ASS-Tablette 81 mg 1, 2, oder 3 Tabletten 1-mal täglich ^c oral + Apixaban-Placebo-Tablette 5 mg 2-mal täglich oral (oder 2,5 mg 2-mal täglich oral bei ausgewählten Patienten ^a)
<p>a: Wenn bei Randomisierung 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren: Alter \geq 80 Jahre, Körpergewicht \leq 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl.</p> <p>b: Die Titration von Warfarin/Warfarin-Placebo erfolgte auf einen INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0.</p> <p>c: Die ASS-Dosierung lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde beim Screening vor der Randomisierung für jeden Patienten festgelegt. Während der doppelblinden Studie wurde die Dosierung konstant gehalten, soweit eine Änderung nicht klinisch indiziert war.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; INR: International Normalized Ratio; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>		

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien. Für beide Studien ergaben sich für die betrachteten Merkmale keine maßgeblichen Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Vorausgegangene VKA-Therapie [ja / nein] n (%)	Ungeeignet für VKA- Therapie [nachgewiesen/ erwartet] n (%)	Geografische Region				
						Nord- amerika n (%)	Latein- amerika n (%)	Europa n (%)	Asien / Pazifik n (%)	
VKA-Population										
ARISTOTLE										
Apixaban	9120	69 (10)	36 / 64	5208 (57) / 3912 (43)	- ^a	2249 (25)	1743 (19)	3672 (40)	1456 (16)	
Warfarin	9081	69 (10)	35 / 65	5193 (57) / 3888 (43)	- ^a	2225 (25)	1725 (19)	3671 (40)	1460 (16)	
ASS-Population										
AVERROES										
Apixaban	2607	70 (9)	42 / 58	- ^a	999 (38) / 1608 (62)	285 (11)	575 (22)	1205 (46)	542 (21)	
ASS	2596	70 (10)	42 / 58	- ^a	1008 (39) / 1588 (61)	290 (11)	582 (22)	1181 (46)	543 (21)	
a: Charakteristikum nicht erhoben ASS: Acetylsalicylsäure; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; VKA: Vitamin-K-Antagonist; w: weiblich										

Tabelle 7 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VKA-Population							
ARISTOTLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASS-Population							
AVERROES	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	niedrig
a: Die für den vorzeitigen Studienabbruch geplanten adjustierten Effektschätzer und Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet. ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4B und Modul 4C, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Schlaganfälle (verschiedene Operationalisierungen, inklusive zur Behinderung führender Schlaganfälle)
 - systemische Embolie
 - Myokardinfarkt
 - transitorische ischämische Attacke (TIA)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

- Blutungen
 - Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - größere Blutungen (intrakranielle und extrakranielle größere Blutungen)
 - klinisch relevante nicht größere Blutungen
- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen
 - Kombination: Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Mortalität

Zum Endpunkt „Schlaganfall“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Sie umfassten Schlaganfälle ischämischer, hämorrhagischer oder unbekannter Ursache sowie Kombinationen hieraus. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu allen Operationalisierungen dargestellt und primär die alle Ursachen umfassende Operationalisierung herangezogen.

Auch zum Komplex „Blutungen“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Diese umfassten Blutungen unterschiedlichen Schweregrads (größere und nicht größere Blutungen). Da unter größeren Blutungen auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden und damit eine Überlappung mit dem Endpunkt Schlaganfall bestand, wurden zur Interpretation des Endpunkts größere Blutungen insbesondere die extrakraniellen Blutungen herangezogen.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der des pU ab, der im Dossier (Modul 4B und Modul 4C) weitere (insbesondere kombinierte) Endpunkte heranzog. Zudem wurden zusätzlich folgende vom pU nicht berücksichtigte Endpunkte eingeschlossen: gesundheitsbezogene Lebensqualität und transitorische ischämische Attacke (TIA) (siehe auch Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3 zur Erläuterung der Auswahl von Endpunkten).

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Schlaganfall (alle Operationalisierungen)	Systemische Embolie	Myokardinfarkt	TIA	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Blutungen (alle Operationalisierungen)	Gesamtrate UE	Gesamtrate SUE	Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE	Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität	
VKA-Population												
ARISTOTLE	ja	ja	ja	ja	ja ^a	- ^b	ja	(ja) ^c	(ja) ^c	(ja) ^c	ja	
ASS-Population												
AVERROES	ja	ja	ja	ja	- ^d	- ^b	ja	(ja) ^c	(ja) ^c	(ja) ^c	ja	
<p>a: Eigene Berechnung, Ereignisraten zu TIA wurden aus der „List of supplemental tables - Final Clinical Study Report“ des Studienberichts zur ARISTOTLE-Studie entnommen. b: Zielgröße wurde nicht erhoben. c: Daten zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nur eingeschränkt verwendbar, da jeweils auch spezifisch erhobene Endpunkte (wie z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst wurden; siehe auch Abschnitt 2.4.1.1 und 2.4.2.1. d: keine Daten für die interessierende Population verfügbar</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIA: transitorische ischämische Attacke ; UE: unerwünschte Ereignisse; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>												

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich – Apixaban vs. Warfarin (VKA-Population) und Apixaban vs. ASS (ASS-Population)

Fragestellung Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Schlaganfall (alle Operationalisierungen)	Systemische Embolie	Myokardinfarkt	TIA	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Blutungen (alle Operationalisierungen)	Gesamtrate UE	Gesamtrate SUE	Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE	Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität
VKA-Population												
ARISTOTLE	n	n	n	n	n	n	- ^a	n	(n) ^b	(n) ^b	(n) ^b	n
ASS-Population												
AVERROES	n	n	n	n	n	- ^c	- ^a	n	(n) ^b	(n) ^b	(n) ^b	n
<p>a: Zielgröße wurde nicht erhoben. b: Daten zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nur eingeschränkt verwendbar, da jeweils auch spezifisch erhobene Endpunkte (wie z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst wurden; siehe auch Abschnitt 2.4.1.1 und 2.4.2.1. c: keine Daten für die interessierende Population verfügbar ASS: Acetylsalicylsäure; n: niedrig; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIA: transitorische ischämische Attacke ; UE: unerwünschte Ereignisse; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>												

Bis auf die nicht vorliegenden Daten zu den Endpunkten TIA (ASS-Population) und die nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (beide Populationen) sind alle relevanten Endpunkte berichtet (siehe Tabelle 8). Zur konsequenten Einhaltung des ITT-Prinzips hätte jedoch auch für Nebenwirkungen die „geplante“ Behandlungsperiode („intended treatment period“) (statt der „tatsächlichen“ Behandlungsdauer) ausgewertet werden sollen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu den Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da jeweils auch Ereignisse zu spezifisch erhobenen Endpunkten (wie z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst wurden (siehe Abschnitte 2.4.1.1 und 2.4.2.1).

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial stimmt mit der Bewertung des pU überein, sofern die Endpunkte auch vom pU herangezogen wurden.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in den Modulen 4B und 4C, jeweils Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1 Ergebnisse zur VKA-Population

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zur VKA-Population dargestellt. Auf Basis der ARISTOTLE-Studie wurden aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet (zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie sind in Abschnitt 2.4.1.1 dargestellt. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene werden im Abschnitt 2.4.1.2 (Subgruppenanalysen) getroffen, da sich bei einzelnen Endpunkten für einzelne Subgruppen Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen ergaben.

2.4.1.1 Gesamtergebnisse zur VKA-Population

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Warfarin bei Patienten der VKA-Population zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 10: VKA-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ARISTOTLE					
Mortalität^a					
Gesamt mortalität	9120	603 (6,6)	9081	669 (7,4)	0,89 [0,80; 1,00]; 0,047
Morbidität^a					
Schlaganfall (ischämisch ^b , hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	9120	199 (2,2)	9081	250 (2,8)	0,79 [0,65; 0,95]; 0,012
Schlaganfall (ischämisch ^b oder unbekannter Ursache)	9120	162 (1,8)	9081	175(1,9)	0,92 [0,74; 1,13]; 0,422
Schlaganfall (ischämisch ^c)	9120	140 (1,5)	9081	136 (1,5)	1,02 [0,81; 1,29]; 0,871
Schlaganfall (hämorrhagisch)	9120	40 (0,4)	9081	78 (0,9)	0,51 [0,35; 0,75]; < 0,001
Schlaganfall (unbekannter Ursache)	9120	14 (0,2)	9081	21 (0,2)	0,65 [0,33; 1,28]; 0,212
zur Behinderung führender Schlaganfall	9120	54 (0,6)	9081	64 (0,7)	0,84 [0,58; 1,20]; 0,338
systemische Embolie	9120	15 (0,2)	9081	17 (0,2)	0,87 [0,44; 1,75]; 0,702
Myokardinfarkt	9120	90 (1,0)	9081	102 (1,1)	0,88 [0,66; 1,17]; 0,372
TIA	9120	70 (0,8)	9081	54 (0,6)	1,29 ^d [0,91; 1,84]; 0,176 ^e
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					

(Fortsetzung)

Tabelle 10: VKA-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen^f					
größere Blutungen ^g oder klinisch relevante nicht größere Blutungen ^h	9088	613 (6,8)	9052	877 (9,7)	0,68 [0,61; 0,753]; < 0,001
größere Blutungen ^g	9088	327 (3,6)	9052	462 (5,1)	0,69 [0,60; 0,80]; < 0,001
intrakranielle größere Blutungen ^g	9088	52 (0,6)	9052	122 (1,4)	0,42 [0,30; 0,58]; < 0,001
größere Blutungen ^g anderer Lokalisation (extrakraniell, inklusive gastrointestinal)	9088	275 (3,0) ⁱ	9052	340 (3,8) ⁱ	0,79 [0,68; 0,93]; 0,004
klinisch relevante nicht größere Blutungen ^h	9088	318 (3,5)	9052	444 (4,9)	0,70 [0,60; 0,804]; < 0,001
Gesamtrate UE	9088	7406 (81,5)	9052	7521 (83,1)	0,93 [0,90; 0,96]; < 0,001
Gesamtrate SUE	9088	3182 (35,0)	9052	3302 (36,5)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,010
Therapieabbrüche wegen UE	9088	688 (7,6)	9052	758 (8,4)	0,89 [0,81; 0,99]; 0,031
Mortalität^a, Morbidität^a und Nebenwirkungen^f					
Schlaganfall (ischämisch ^b , hämorrhagisch oder unbekannter Ursache), SE, größere Blutungen ^g oder Mortalität	9120	1009 (11,1)	9081	1168 (12,9)	0,85 [0,78; 0,92]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 10: VKA-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin (Fortsetzung)

<p>a: Auswertungszeitraum: geplante Behandlungsperiode (Intended Treatment Period). Zeitraum der am Tag der Randomisierung startet und mit dem Efficacy-Stichtag endet. Der Efficacy-Stichtag wurde festgelegt und dokumentiert vor der Entblindung der Studie.</p> <p>b: mit oder ohne hämorrhagische Transformation</p> <p>c: ohne hämorrhagische Transformation</p> <p>d: relatives Risiko, Punktschätzer und Konfidenzintervall eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>e: p-Wert, eigene Berechnung, exakter Fisher-Test</p> <p>f: Auswertungszeitraum: Behandlungsperiode (Treatment Period). Zeitraum, in dem Messwerte oder Ereignisse vom Beginn der ersten Dosis der verblindeten Studienmedikation bis 2 Tage nach der letzten Dosis für Blutungsendpunkte, blutungsbezogene schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und 30 Tage nach der letzten Dosis für Todesfälle als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zusammengefasst wurden.</p> <p>g: mindestens eines der folgenden Kriterien: Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl während einer 24-Stunden-Periode, Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentraten, Blutungen an mindestens einer kritischen Körperregion (intrakraniell, intraspinal, intraokulär, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneal), Blutung mit tödlichem Ausgang</p> <p>h: klinisch akute Blutung, die nicht den zusätzlichen Kriterien einer größeren Blutung entspricht und die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: Klinikeinweisung aufgrund der Blutung, medizinische oder chirurgische Behandlung durch einen Arzt, Modifizierung der antithrombotischen Therapie</p> <p>i: Prozentwerte selbst berechnet</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>
--

Mortalität

Gesamtmortalität

Unter einer Behandlung mit Apixaban verstarben weniger Patienten als unter einer Behandlung mit Warfarin. Das Ergebnis war statistisch signifikant.

Morbidität

Schlaganfall

Unter einer Behandlung mit Apixaban erlitten statistisch signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall als unter einer Behandlung mit Warfarin. Bei Betrachtung der Ursachen (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannte Ursache) zeigte sich, dass die meisten Ereignisse ischämischer Ursache waren (276 von 449 Patienten mit Ereignis [61 %]). Zudem ist der Unterschied zugunsten von Apixaban im Wesentlichen durch die geringere Rate hämorrhagischer Schlaganfälle bedingt (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %) Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; $p < 0,001$). Bei ischämischen Schlaganfällen zeigte sich kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Ergebnis zum Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, der zur Bewertung der Schwere der Schlaganfälle herangezogen werden kann, war nicht statistisch signifikant.

Systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA

Für die weiteren Morbiditätsendpunkte systemische Embolie, Myokardinfarkt und TIA war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARISTOTLE nicht erhoben. Es lagen daher keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

Nebenwirkungen***Blutungen***

Sowohl größere Blutungen als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen traten unter Apixaban seltener auf. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant, und dies galt entsprechend auch für den kombinierten Endpunkt aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen.

Aus den Informationen zur Lokalisation der größeren Blutungen geht hervor, dass der Großteil dieser Blutungen extrakraniell auftrat (615 von 789 Patienten mit Ereignis [78 %]). Der Vorteil von Apixaban zeigte sich jedoch sowohl bei intrakraniellen Blutungen (kongruent zu den unter „Schlaganfälle“ dargestellten Ergebnissen zu Schlaganfällen hämorrhagischer Ursache) als auch bei extrakraniellen Blutungen.

Bei der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE und bei Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Apixaban. Jedoch wurden dabei jeweils auch Daten zu bereits spezifisch erhobenen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen solche Ereignisse, die durch andere Endpunkte bereits abgedeckt sind, nicht berücksichtigt wurden. Aus den Ereignisraten zu den spezifisch erhobenen Endpunkten und den Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE ging hervor, dass für alle 3 Endpunkte Szenarien denkbar sind, in denen statistisch signifikante Effekte lediglich durch die Miterfassung dieser Endpunkte resultieren und sich ohne Erfassung solcher Ereignisse sogar die Effektrichtung umkehren könnte. Dies könnte in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu einer Verfälschung der Nutzen-Schaden-Abwägung führen. Da die jeweiligen Effektgrößen nicht abschätzbar sind, wenn Patienten mit Ereignissen zu bereits erhobenen Endpunkten unberücksichtigt bleiben und damit nur tatsächliche Nebenwirkungen der Behandlungen in die Effektschätzer eingehen, wurden diese Endpunkte nicht weiter betrachtet.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen***Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität***

Mit dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind.

Kongruent zu den Ergebnissen in den einzelnen Endpunkten (außer SE) zeigte sich auch in diesem kombinierten Endpunkt ein Vorteil von Apixaban. Das Ergebnis war statistisch signifikant.

2.4.1.2 Subgruppenanalysen zur VKA-Population

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden bestimmte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorlagen. Im Dossier des pU wurden dazu Interaktionstests zwischen der Behandlung und der gruppierenden Variable durchgeführt. Hierzu wurde der Chi-Quadrat-Test nach Wald im Cox Proportional Hazards-Modell verwendet, in das Kovariablen für Behandlungsgruppe, gruppierende Variable und Interaktion von Behandlung und gruppierender Variable eingingen.

Für die folgenden (Subgruppen-)Merkmale wurden entsprechende Untersuchungen durchgeführt (zur Erläuterung der Auswahl siehe Abschnitt 2.7.2.2):

- geografische Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa / Asien bzw. pazifischer Raum)
- Alter (< 65 / ≥ 65 – < 75 / ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Gewicht (≤ 60 kg / > 60 kg)
- Nierenfunktionseinschränkung (schwer oder moderat [≤ 50 ml/min] / mild [> 50-80 ml/min] / keine [> 80 ml/min])
- CHADS₂-Summenscore zur Klassifizierung des Schlaganfallrisikos (≤ 1 / 2 / ≥ 3)

Die Untersuchung wurde für die folgenden Endpunkte durchgeführt:

- Gesamtmortalität
- Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)
- systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- Komplex Blutungen
 - Kombinationsendpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - größere Blutungen
 - größere Blutungen extrakraniell
 - klinisch relevante nicht größere Blutungen
- Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität

Alle Subgruppenmerkmale sowie deren Ausprägung bzw. Grenzwerte wurden in der Studie ARISTOTLE vorab definiert.

Vom pU wurden die entsprechenden Analysen für alle von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt. Darüber hinaus finden sich im Dossier des pU Subgruppenanalysen zu weiteren Merkmalen, die hier nicht weiter betrachtet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe gab. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Gesamtmortalität

Beim Endpunkt Gesamtmortalität ergaben sich für die Merkmale Alter und Gewicht Hinweise auf Effektmodifikation. Tabelle 11 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 11: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Gesamtmortalität nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Alter (Jahre)						0,116
< 65	2731	143 (5,2)	2740	134 (4,9)	1,07 [0,84; 1,35]	
≥ 65 ^c	6389	460 (7,2)	6341	535 (8,4)	0,85 [0,72; 0,99]	
≥ 65 - < 75	3539	179 (5,1)	3513	229 (6,5)	0,77 [0,64; 0,94]	
≥ 75	2850	281 (9,9)	2828	306 (10,8)	0,91 [0,78; 1,07]	
Gewicht (kg)						0,067
≤ 60	1018	122 (12,0)	967	107 (11,1)	1,11 [0,86; 1,44]	
> 60	8070	479 (5,9)	8084	560 (6,9)	0,85 [0,75; 0,96]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Subgruppen ≥ 65 – < 75 und ≥ 75, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Alter

Die Untersuchung über alle 3 Altersgruppen zeigte einen Hinweis ($p = 0,116$) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die

Subgruppe < 65 Jahre statistisch signifikant unterschiedlich (zum Niveau 0,2) von der Subgruppe mit Alter $\geq 65 - < 75$ Jahren war ($p = 0,041$) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe ≥ 75 Jahre ($p = 0,208$). Deshalb wurden die Effekte der Altersgruppen $\geq 65 - < 75$ Jahre und ≥ 75 Jahre zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile von verstorbenen Patienten zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,07 [0,84; 1,35]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Todesfälle unter Warfarin (8,4 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (7,2 %; HR 0,85 [0,72; 0,99]).

Gewicht

Für das Merkmal Gewicht zeigte sich ebenfalls ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,067$).

Bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 60 kg unterschieden sich die Anteile von verstorbenen Patienten zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,11 [0,86; 1,44]). Bei Patienten mit Gewicht > 60 kg traten Todesfälle unter Warfarin (6,94 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (5,9 %; HR 0,85 [0,75; 0,96]).

Schlaganfall

Beim Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich für das Merkmal Alter ein Hinweis auf Effektmodifikation. Tabelle 12 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 12: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Alter (Jahre)						0,062
< 65	2731	49 (1,8)	2740	40 (1,5)	1,22 [0,80; 1,85]	
≥ 65 ^c	6389	150 (2,4)	6341	210 (3,3)	0,70 [0,57; 0,87]	
≥ 65 – < 75	3539	74 (2,1)	3513	109 (3,1)	0,67 [0,50; 0,90]	
≥ 75	2850	76 (2,7)	2828	101 (3,6)	0,74 [0,55; 0,997]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen ≥ 65 – < 75 und ≥ 75, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Die Untersuchung über alle 3 Altersgruppen zeigte einen Hinweis ($p = 0,062$) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe < 65 Jahre statistisch signifikant unterschiedlich (zum Niveau 0,2) von der Subgruppe mit Alter $\geq 65 - < 75$ Jahren war ($p = 0,022$) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe ≥ 75 Jahre ($p = 0,642$). Deshalb wurden die Effekte der Altersgruppen $\geq 65 - < 75$ Jahre und ≥ 75 Jahre zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Schlaganfall zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,22 [0,80; 1,85]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Schlaganfälle unter Warfarin (3,3 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (2,4 %; HR 0,70 [0,57; 0,87]).

Systemische Embolie

Beim Endpunkt systemische Embolie ergaben sich für die Merkmale Alter und Gewicht Hinweise auf Effektmodifikation. Tabelle 13 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 13: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt systemische Embolie nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Alter (Jahre)						0,128
< 65	2731	2 (0,1)	2740	4 (0,1)	0,51 [0,09; 2,81]	
≥ 65 – < 75	3539	9 (0,3)	3513	4 (0,1)	2,23 [0,69; 7,25]	
≥ 75	2850	4 (0,1)	2828	9 (0,3)	0,44 ^a [0,14; 1,43]	
Gewicht (kg)						0,155
≤ 60	1018	2 (0,2)	967	6 (0,6)	0,32 [0,07; 1,60]	
> 60	8070	13 (0,2)	8084	11 (0,1)	1,18 [0,53; 2,64]	
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Alter

Die Untersuchung über alle 3 Altersgruppen zeigte einen Hinweis ($p = 0,128$) auf eine Effektmodifikation. Die benachbarten Subgruppen zeigten bei jeweils geringer Ereignisrate und unpräziser Schätzung keine ähnlichen Ergebnisse, weshalb keine paarweisen Interaktionstests durchgeführt wurden.

In den einzelnen Altersgruppen unterschieden sich wie auch in der Gesamtpopulation die Anteile von Patienten mit systemischen Embolien zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich. Insgesamt ergaben sich aus diesem Hinweis auf Effektmodifikation daher keine weiteren Konsequenzen.

Gewicht

Für das Merkmal Gewicht zeigte sich ebenfalls ein Hinweis ($p = 0,155$) auf eine Effektmodifikation.

In beiden Gewichtsgruppen unterschieden sich wie auch in der Gesamtpopulation die Anteile von Patienten mit systemischen Embolien zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich. Insgesamt ergaben sich auch aus diesem Hinweis auf Effektmodifikation daher keine weiteren Konsequenzen.

Myokardinfarkt

Beim Endpunkt Myokardinfarkt ergaben sich für die Merkmale Alter und Gewicht Hinweise auf Effektmodifikation. Tabelle 14 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 14: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Myokardinfarkt nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Alter (Jahre)						0,185
< 65	2731	15 (0,5)	2740	27 (1,0)	0,56 [0,30; 1,06]	
≥ 65 – < 75	3539	34 (1,0)	3513	40 (1,1)	0,84 [0,53; 1,32]	
≥ 75	2850	41 (1,4)	2828	35 (1,2)	1,16 [0,74; 1,82]	
Gewicht (kg)						0,150
≤ 60	1018	11 (1,1)	967	6 (0,6)	1,73 [0,64; 4,69]	
> 60	8070	79 (1,0)	8084	96 (1,2)	0,82 [0,61; 1,10]	
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Alter

Die Untersuchung über alle 3 Altersgruppen zeigte einen Hinweis ($p = 0,185$) auf eine Effektmodifikation. Die benachbarten Subgruppen zeigten bei unpräziser Schätzung jeweils ähnliche Ergebnisse, weshalb keine paarweisen Interaktionstests durchgeführt wurden.

In den einzelnen Altersgruppen unterschieden sich wie auch in der Gesamtpopulation die Anteile von Patienten mit Myokardinfarkt zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich. Insgesamt ergaben sich aus diesem Hinweis auf Effektmodifikation daher keine weiteren Konsequenzen.

Gewicht

Für das Merkmal Gewicht zeigte sich ebenfalls ein Hinweis ($p = 0,150$) auf eine Effektmodifikation.

In beiden Gewichtsgruppen unterschieden sich wie auch in der Gesamtpopulation die Anteile von Patienten mit Myokardinfarkt zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich. Insgesamt ergaben sich auch aus diesem Hinweis auf Effektmodifikation daher keine weiteren Konsequenzen.

Blutungen

Zu den verschiedenen Blutungsendpunkten ergaben sich zu einzelnen Merkmalen Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen. Diese werden nachfolgend dargestellt. Schlussfolgerungen zur Bedeutung der beobachteten Effektmodifikationen werden

zusammenfassend für den Komplex „Blutungen“ im Anschluss an die endpunktbezogene Darstellung getroffen.

Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Beim kombinierten Endpunkt „Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen“ ergab sich für das Merkmal Region ein Beleg und für das Merkmal Gewicht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 15 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 15: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen nach geografischer Region und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
geografische Region						0,029
Nordamerika	2244	193 (8,6)	2219	247 (11,1)	0,78 [0,64; 0,94]	
Lateinamerika	1739	115 (6,6)	1721	171 (9,9)	0,64 [0,50; 0,81]	
Europa	3657	217 (5,9)	3656	286 (7,8)	0,74 [0,62; 0,88]	
Asien/Pazifik	1448	88 (6,1)	1456	173 (11,9)	0,49 [0,38; 0,63]	
Gewicht (kg)						0,071
≤ 60	1013	55 (5,4)	965	101 (10,5)	0,51 [0,37; 0,71]	
> 60	8043	555 (6,9)	8059	773 (9,6)	0,70 [0,63; 0,78]	
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Geografische Region

Die Untersuchung über alle 4 Regionen zeigte einen Beleg ($p = 0,029$) für eine Effektmodifikation.

Blutungsereignisse traten in allen Regionen unter Behandlung mit Warfarin häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban. Das Ergebnis war für alle Regionen statistisch signifikant. Dabei war der Effekt in Asien/Pazifik am stärksten und in Nordamerika am schwächsten ausgeprägt. Der Effekt war in Europa (HR 0,74 [0,62; 0,88]) etwas geringer ausgeprägt als in der Gesamtpopulation (HR 0,68 [0,61; 0,753]).

Gewicht

Für das Merkmal Gewicht zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,071$) auf eine Effektmodifikation.

Für beide Gewichtsgruppen war das Ergebnis statistisch signifikant, und die Effektrichtung entsprach der der Gesamtpopulation. Da bezüglich des Merkmals „geografische Region“ eine Effektmodifikation vorliegt und der in Europa beobachtete Effekt geringer ausgeprägt ist als der in der Gesamtpopulation, wären auf Europa bezogene stratifizierte Analysen notwendig, um die Effektstärken für die jeweiligen Gewichtsgruppen abschließend interpretieren zu können. Da diese nicht vorlagen, findet keine weitere Betrachtung dieser Analysen statt.

Größere Blutungen

Beim Endpunkt größere Blutungen ergab sich für das Merkmal Nierenfunktionseinschränkung ein Beleg, für die Merkmale Region und Geschlecht jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 16 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 16: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen nach geografischer Region, Geschlecht und Nierenfunktionseinschränkung, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
geografische Region						0,164
<i>Nordamerika</i>	2244	106 (4,7)	2219	137 (6,2)	0,77 [0,60; 0,997]	
<i>Lateinamerika</i>	1739	60 (3,5)	1721	94 (5,5)	0,60 [0,44; 0,84]	
<i>Europa</i>	3657	110 (3,0)	3656	135 (3,7)	0,80 [0,62; 1,02]	
<i>Asien/Pazifik</i>	1448	51 (3,5)	1456	96 (6,6)	0,52 [0,37; 0,74]	
Nordamerika/ Europa ^c	5901	216 (3,7)	5875	272 (4,6)	0,79 [0,66; 0,94]	
Lateinamerika/ Asien/Pazifik ^c	3187	111 (3,5)	3177	190 (6,0)	0,57 [0,45; 0,71]	
Geschlecht						0,082
Männer	5868	225 (3,8)	5879	294 (4,2)	0,76 [0,64; 0,90]	
Frauen	3220	102 (3,2)	3173	168 (5,3)	0,58 [0,45; 0,74]	
Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance, Angabe in ml/min)						0,028
schwer oder moderat (≤ 50)	1493	73 (4,9)	1512	142 (9,4)	0,50 [0,38; 0,67]	
mild / keine ^d	7557	253 (3,3)	7504	318 (4,2)	0,78 [0,66; 0,92]	
<i>mild (> 50-80)</i>	3807	157 (4,1)	3758	199 (5,3)	0,77 [0,62; 0,94]	
<i>keine (> 80)</i>	3750	96 (2,6)	3746	119 (3,2)	0,79 [0,61; 1,04]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen Nordamerika/Europa sowie Lateinamerika / Asien-Pazifik, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
d: Zusammenfassung der Gruppen mild und keine, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Geografische Region

Die Untersuchung über alle 4 Regionen zeigte einen Hinweis ($p = 0,164$) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche zwischen Nordamerika und Europa bzw. Lateinamerika und Asien-Pazifik zeigten jeweils keine Heterogenität ($p = 0,878$ bzw. $p = 0,579$). Zwar war auch bei Zusammenfassung der Ergebnisse von Nordamerika und Lateinamerika formal keine Heterogenität nachweisbar ($p = 0,241$), in Anbetracht der beobachteten Effekte und der p-Werte der paarweisen Vergleiche erscheint jedoch

insbesondere eine Zusammenfassung der Regionen Nordamerika/Europa auf der einen und Lateinamerika/Asien-Pazifik auf der anderen Seite sinnvoll.

Sowohl in Nordamerika/Europa als auch in Lateinamerika/Asien-Pazifik traten unter Warfarin mehr größere Blutungen auf als unter Apixaban. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant, der Effekt war in Nordamerika/Europa jedoch schwächer ausgeprägt.

Geschlecht und Nierenfunktionseinschränkung

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich ein Hinweis auf ($p = 0,082$), für das Merkmal Nierenfunktionseinschränkung ein Beleg ($p = 0,028$) für eine Effektmodifikation. Bei beiden Merkmalen war das Ergebnis für die resultierenden Subgruppen jeweils statistisch signifikant zugunsten von Apixaban, und die Effektrichtung entsprach der der Gesamtpopulation. Da bezüglich des Merkmals „geografische Region“ eine Effektmodifikation vorliegt und der in Nordamerika/Europa beobachtete Effekt geringer ausgeprägt ist als der in der Gesamtpopulation, wären auf Europa bezogene stratifizierte Analysen notwendig, um die Effektstärken für die jeweiligen Subgruppen abschließend interpretieren zu können. Da diese nicht vorlagen, findet keine weitere Betrachtung dieser Analysen statt.

Größere Blutungen extrakraniell

Beim Endpunkt größere Blutungen extrakraniell ergab sich für die Merkmale Geschlecht und Nierenfunktionseinschränkung jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 17 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 17: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen extrakraniell nach Geschlecht und Nierenfunktionseinschränkung, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Geschlecht						0,057
Männer	5868	191 (3,3)	5879	214 (3,6)	0,88 [0,73; 1,07]	
Frauen	3220	84 (2,6)	3173	126 (4,0)	0,64 [0,48; 0,84]	
Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance, Angabe in ml/min)						0,178
schwer oder moderat (≤ 50)	1493	65 (4,4)	1512	102 (6,7)	0,62 [0,46; 0,85]	
mild / keine ^c	7557	210 (2,8)	7504	236 (3,1)	0,87 [0,75; 0,999]	
<i>mild (> 50-80)</i>	3807	132 (3,5)	3758	147 (3,9)	0,87 [0,69; 1,10]	
<i>keine (> 80)</i>	3750	78 (2,1)	3746	89 (2,4)	0,86 [0,64; 1,17]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen mild und keine, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Geschlecht

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,057$) auf eine Effektmodifikation.

Bei Männern unterschieden sich die Anteile von Patienten mit extrakraniellen Blutungen zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung entsprach jedoch der der Gesamtpopulation (HR 0,88 [0,73; 1,07]). Bei Frauen traten Ereignisse zu diesem Endpunkt unter Warfarin (4,0 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (2,6 %; HR 0,64 [0,48; 0,84]).

Nierenfunktionseinschränkung

Die Untersuchung über alle 3 in der Studie gebildeten Kategorien der Schweregrade einer Nierenfunktionseinschränkung zeigte einen Hinweis ($p = 0,178$) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe schwer-moderat statistisch signifikant unterschiedlich (zum Niveau 0,2) von der Subgruppe mild war ($p = 0,092$) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe keine Nierenfunktionseinschränkung ($p = 0,963$). Deshalb wurden die Effekte der Gruppen mild und keine Nierenfunktionseinschränkung zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

In beiden Schweregradgruppen traten unter Apixaban weniger extrakranielle größere Blutungen auf als unter Warfarin. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. Der Effekt war bei Patienten mit höchstens milder Nierenfunktionseinschränkung schwächer ausgeprägt.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Beim Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ergab sich für das Merkmal Gewicht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 18 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 18: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen nach Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Gewicht (kg)						0,159
≤ 60	1013	21 (2,1)	965	41 (4,3)	0,49 [0,29; 0,82]	
> 60	8043	294 (3,7)	8059	402 (5,0)	0,72 [0,62; 0,83]	
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung b: Interaktionstest HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Bei Patienten beider Gewichtgruppen traten klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Behandlung mit Warfarin häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban. Das Ergebnis war in beiden Fällen statistisch signifikant. Der Effekt war für Patienten mit dem Gewicht ≤ 60 kg zwar stärker, die Schätzung jedoch unpräzise.

Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse zum Komplex Blutungen

Für die verschiedenen Endpunkte zum Komplex Blutungen zeigten sich für einzelne Merkmale Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation, deren Bedeutung jedoch nicht in allen Fällen interpretierbar war. Für keins der Merkmale zeigte sich eine konsistente Effektmodifikation über alle Blutungsendpunkte hinweg. Zur Vermeidung falscher Subgruppenergebnisse erscheint es daher sinnvoll, nur aus solchen Ergebnissen gesonderte Schlussfolgerungen zu ziehen, bei denen sich Belege für, nicht aber nur Hinweise auf Effektmodifikation ergeben haben und die interpretierbar bleiben.

Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen ergibt sich folgende Schlussfolgerung zu Effektmodifikationen beim Komplex Blutungen:

- Bezüglich des kombinierten Blutungsendpunkts gibt es einen Beleg dafür, dass der Effekt zugunsten von Apixaban in Europa schwächer ausgeprägt ist als in der Gesamtpopulation.

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird daher geprüft, ob sich bei Berücksichtigung dieses schwächeren Effekts eine Änderung der Aussage ergibt.

Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität

Für den Kombinationsendpunkt Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Tabelle 19 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 19: VKA-Population: Subgruppen – Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ARISTOTLE						
Alter (Jahre)						0,042
< 65	2731	228 (8,3)	2740	218 (8,0)	1,05 [0,87; 1,26]	
≥ 65 ^c	6389	781 (12,2)	6341	750 (15,0)	0,80 [0,73; 0,88]	
≥ 65 – < 75	3539	340 (9,6)	3513	426 (12,1)	0,79 [0,68; 0,91]	
≥ 75	2850	441 (15,5)	2828	524 (18,5)	0,82 [0,72; 0,93]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen ≥ 65 – < 75 und ≥ 75, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Die Untersuchung über alle 3 Altersgruppen zeigte einen Beleg ($p = 0,042$) für eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe < 65 Jahre statistisch signifikant unterschiedlich von der Subgruppe mit Alter ≥ 65 – < 75 Jahren war ($p = 0,017$) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe ≥ 75 Jahre ($p = 0,691$). Deshalb wurden die Effekte der Altersgruppen ≥ 65 – < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Ereignis zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,07 [0,87; 1,26]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Ereignisse des kombinierten Endpunkts unter Warfarin (15,0 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (12,2 %; HR 0,80 [0,73; 0,88]).

2.4.2 Ergebnisse zur ASS-Population

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zur ASS-Population dargestellt. Auf Basis der AVERROES-Studie wurden maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet (zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Die Gesamtergebnisse der AVERROES-Studie (nur Patienten, für die eine Behandlung mit maximal 250 mg ASS täglich vorgesehen war) sind in Abschnitt 2.4.2.1 dargestellt. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene werden im Abschnitt 2.4.2.2 (Subgruppenanalysen) getroffen, da sich bei einzelnen Endpunkten für einzelne Subgruppen Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen ergaben.

2.4.2.1 Gesamtergebnisse zur ASS-Population

Tabelle 20 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. ASS bei Patienten der ASS-Population zusammen.

Tabelle 20: ASS-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
AVERROES					
Mortalität^a					
Gesamt mortalität	2607	109 (4,2)	2596	131 (5,1)	0,83 [0,65; 1,08]; 0,161
Morbidität^a					
Schlaganfall (ischämisch ^b , hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	2607	49 (1,9)	2596	99 (3,8)	0,49 [0,35; 0,69]; < 0,001
Schlaganfall (ischämisch ^b oder unbekannter Ursache)	2607	43 (1,6)	2596	91 (3,5)	0,47 [0,33; 0,67]; < 0,001
Schlaganfall (ischämisch ^c)	2607	31 (1,2)	2596	81 (3,1)	0,38 [0,25; 0,58]; < 0,001
Schlaganfall (hämorrhagisch)	2607	6 (0,2)	2596	9 (0,4)	0,67 [0,24; 1,88]; 0,448
Schlaganfall (unbekannter Ursache)	2607	9 (0,3)	2596	4 (0,2)	2,12 [0,68; 7,18]; 0,187
zur Behinderung führender Schlaganfall	2607	18 (0,7)	2596	53 (2,0)	0,34 [0,20; 0,58]; < 0,001
systemische Embolie	2607	2 (0,1)	2596	13 (0,5)	0,15 [0,04; 0,68]; 0,014
Myokardinfarkt	2607	23 (0,9)	2596	24 (0,9)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,892
TIA	keine relevanten Daten vorhanden				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					

(Fortsetzung)

Tabelle 20: ASS-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS
(Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^d					
größere Blutungen ^e oder klinisch relevante nicht größere Blutungen ^f	2605	125 (4,8)	2596	90 (3,5)	1,38 [1,05; 1,81]; 0,019
größere Blutungen ^e	2605	42 (1,6)	2596	27 (1,0)	1,54 [0,95; 2,50]; 0,080
intrakranielle größere Blutungen ^e	2605	11 (0,4)	2596	11 (0,4)	0,99 [0,43; 2,28]; 0,979
größere Blutungen ^e anderer Lokalisation (extrakraniell, inklusive gastrointestinal)	2605	31 (1,2)	2596	16 (0,6)	1,92 [1,05; 3,51]; 0,034
klinisch relevante nicht größere Blutungen ^f	2605	86 (3,3)	2596	65 (2,5)	1,32 [0,95; 1,82]; 0,095
Gesamtrate UE	2605	1691 (64,9)	2596	1781 (68,6)	0,90 [0,85; 0,97]; 0,003
Gesamtrate SUE	2605	612 (23,5)	2596	746 (28,7)	0,80 [0,72; 0,89]; < 0,001
Therapieabbrüche wegen UE	2605	245 (9,4)	2596	340 (13,1)	0,71 [0,60; 0,83]; < 0,001
Mortalität^a, Morbidität^a und Nebenwirkungen^d					
Schlaganfall (ischämisch ^b , hämorrhagisch oder unbekannter Ursache), SE, größere Blutungen ^e oder Mortalität	2607	167 (6,4)	2596	227 (8,7)	0,73 [0,60; 0,89]; 0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 20: ASS-Population: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS
(Fortsetzung)

<p>a: Auswertungszeitraum: geplante Behandlungsperiode (Intended Treatment Period). Zeitraum, der am Tag der Randomisierung startet und mit dem Efficacy-Stichtag endet. Der Efficacy-Stichtag wurde festgelegt, um sicherzustellen, dass mindestens 226 unwiderlegbare Ereignisse der primären Wirksamkeit aufgetreten sind, und wurde dokumentiert vor der Entblindung oder vor dem Start der offenen Verlängerung der Studie, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>b: mit oder ohne hämorrhagische Transformation</p> <p>c: ohne hämorrhagische Transformation</p> <p>d: Auswertungszeitraum: Behandlungsperiode (Treatment Period). Zeitraum, in dem Messwerte oder Ereignisse vom Beginn der ersten Dosis der verblindeten Studienmedikation bis 2 Tage nach der letzten Dosis für Blutungsendpunkte, blutungsbezogene schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und 30 Tage nach der letzten Dosis für Todesfälle als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zusammengefasst wurden.</p> <p>e: mindestens eines der folgenden Kriterien: Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl während einer 24-Stunden-Periode, Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentraten, Blutungen an mindestens einer kritischen Körperregion (intrakraniell, intraspinal, intraokulär, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneal), Blutung mit tödlichem Ausgang</p> <p>f: klinisch akute Blutung, die nicht den zusätzlichen Kriterien einer größeren Blutung entspricht und die mindestens ein Kriterium erfüllt: Klinikeinweisung aufgrund der Blutung, medizinische oder chirurgische Behandlung durch einen Arzt, Modifizierung der antithrombotischen Therapie</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>
--

Mortalität

Gesamtmortalität

Das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtmortalität war nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Schlaganfall

Unter einer Behandlung mit Apixaban erlitten statistisch signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall als unter einer Behandlung mit ASS. Bei Betrachtung der Ursachen (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannte Ursache) zeigte sich, dass die meisten Ereignisse ischämischer Ursache waren (112 von 148 Patienten mit Ereignis [76 %]). Zudem war der Unterschied zugunsten von Apixaban im Wesentlichen durch die geringere Rate ischämischer Schlaganfälle bedingt (1,2 % vs. 3,1 %; HR 0,38 [0,25; 0,58]). Bei hämorrhagischen Schlaganfällen zeigte sich zwar ein numerischer Unterschied zugunsten von Apixaban, insgesamt traten jedoch nur wenige Ereignisse auf, und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Das Ergebnis zum Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, der zur Bewertung der Schwere der Schlaganfälle herangezogen werden kann, war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Apixaban.

Systemische Embolie

Für den Endpunkt systemische Embolie zeigt sich ein Vorteil von Apixaban gegenüber ASS. Das Ergebnis war statistisch signifikant. Insgesamt traten nur wenige systemische Embolien auf.

Myokardinfarkt

Der Anteil von Patienten mit einem Myokardinfarkt unterschied sich nicht maßgeblich zwischen der Apixaban- und der ASS-Gruppe. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

TIA

Der Endpunkt TIA wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie AVERROES prädefiniert und vom pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung von Apixaban eingeschlossen. Da zum Endpunkt TIA keine Daten für die ASS-Population ≤ 250 mg vorlagen, war eine Bewertung im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich. Ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt TIA ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie AVERROES nicht erhoben. Entsprechend lagen keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor. Ein Zusatznutzen von Apixaban für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Blutungen

Sowohl größere Blutungen als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen traten unter Apixaban häufiger auf. Das Ergebnis der Einzelendpunkte war allerdings jeweils nicht statistisch signifikant, das Ergebnis des kombinierten Endpunkts aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen war im Gegensatz dazu statistisch signifikant.

Aus den Informationen zur Lokalisation der größeren Blutungen ging hervor, dass etwa 2 Drittel aller Blutungen extrakraniell auftraten. Das Ergebnis für extrakranielle größere Blutungen war statistisch signifikant zuungunsten von Apixaban.

Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

Bei der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE und bei Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Apixaban. Jedoch wurden dabei jeweils auch Daten zu bereits spezifisch erhobenen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen solche Ereignisse, die durch andere Endpunkte bereits abgedeckt sind, nicht berücksichtigt wurden. Aus den Ereignisraten zu den spezifisch erhobenen Endpunkten ging hervor, dass für die beiden Endpunkte UE und Therapieabbrüchen wegen UE Szenarien denkbar sind, in denen statistisch signifikante Effekte lediglich durch die Miterfassung dieser Endpunkte bedingt sind. Es gibt allerdings im

Gegensatz zur VKA-Population keinen Anhalt dafür, dass sich die Effektrichtung umdrehen könnte, wenn solche Endpunkte nicht miterfasst werden. Für den dritten Endpunkt SUE lag sogar die absolute Risikodifferenz mit 5,2 % deutlich oberhalb der addierten Risikodifferenz für Schlaganfälle und SE von 2,3 %. Bei Betrachtung der einzelnen Organklassen (SOC; Daten lagen nur für die Gesamtpopulation der Studie vor) fiel jedoch auf, dass lediglich im Bereich „nervous system disorders“ ein auffälliger Unterschied zugunsten von Apixaban vorlag. Dieser wiederum war praktisch ausschließlich durch einen Vorteil in den preferred terms „ischaemic stroke“, „cerebrovascular accident“ und „transient ischaemic attack“ bedingt. Der Vorteil von Apixaban im Bereich SUE erscheint daher ausreichend sicher durch den Endpunkt „Schlaganfälle“ abgebildet zu werden.

Zusammenfassend werden die Ergebnisse zu den Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE nicht zusätzlich für die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogen.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität

Mit dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind.

Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt war statistisch signifikant zugunsten von Apixaban. Dieses Ergebnis ist kongruent mit den in den einzelnen Endpunkten beobachteten Ergebnissen, da bei diesen absolut mehr Ereignisse unter Apixaban verhindert wurden (Mortalität, SE, Schlaganfälle) als auftraten (Blutungen).

2.4.2.2 Subgruppenanalysen zur ASS-Population

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden bestimmte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Im Dossier des pU wurden dazu Interaktionstests zwischen der Behandlung und der gruppierenden Variable durchgeführt. Hierzu wurde der Chi-Quadrat-Test nach Wald im Cox Proportional Hazards-Modell verwendet, in das Kovariablen für Behandlungsgruppe, gruppierende Variable und Interaktion von Behandlung und gruppierender Variable eingingen.

Für die folgenden (Subgruppen-)Merkmale wurden entsprechende Untersuchungen durchgeführt (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.2):

- Alter (< 65 / ≥ 65 – < 75 / ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Gewicht (≤ 60 kg / > 60 kg)
- CHADS₂-Summenscore zur Klassifizierung des Schlaganfallrisikos (≤ 1 / 2 / ≥ 3)

- Nierenfunktionseinschränkung (schwer oder moderat [≤ 50 ml/min] / mild [$> 50-80$ ml/min] / keine [> 80 ml/min])
- ungeeignet für die VKA-Therapie (nachgewiesen / erwartet)

Die Untersuchung wurde für die folgenden Endpunkte durchgeführt:

- Gesamtmortalität
- Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)
- systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- Komplex Blutungen
 - Kombinationsendpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - größere Blutungen
 - größere Blutungen extrakraniell
 - klinisch relevante nicht größere Blutungen
- Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität

Alle Subgruppenmerkmale sowie deren Ausprägung bzw. Grenzwerte wurden in der Studie AVERROES vorab definiert.

Vom pU wurden die entsprechenden Analysen für alle von ihm als relevant eingestuft Endpunkte vorgelegt. Darüber hinaus finden sich im Dossier des pU Subgruppenanalysen zu weiteren Merkmalen, die hier nicht weiter betrachtet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse für Subgruppen und Endpunkte präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe gab. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Gesamtmortalität

Beim Endpunkt Gesamtmortalität ergab sich für das Merkmal Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 21 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 21: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt Gesamtmortalität nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
AVERROES						
Alter (Jahre)						0,082
< 65	797	22 (2,8)	804	13 (1,6)	1,75 [0,88; 3,48]	
≥ 65 ^c	1810	87 (4,8)	1792	118 (6,6)	0,75 [0,57; 0,996]	
≥ 65 – < 75	974	32 (3,3)	876	36 (4,1)	0,79 [0,49; 1,28]	
≥ 75	836	55 (6,6)	916	82 (9,0)	0,74 [0,52; 1,04]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen ≥ 65 – < 75 und ≥ 75, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Die Untersuchung über alle 3 Altersgruppen zeigte einen Hinweis ($p = 0,082$) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe < 65 Jahre statistisch signifikant unterschiedlich (zum Niveau 0,2) von der Subgruppe mit Alter $\geq 65 - < 75$ Jahren war ($p = 0,063$) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe ≥ 75 Jahre ($p = 0,796$). Deshalb wurden die Effekte der Altersgruppen $\geq 65 - < 75$ Jahre und ≥ 75 Jahre zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

Bei Patienten mit Alter < 65 Jahre unterschieden sich die Anteile verstorbener Patienten zwischen Apixaban und ASS nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,75 [0,88; 3,48]). Bei Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre traten Todesfälle unter ASS (6,6 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (4,8 %; HR 0,75 [0,57; 0,996]).

Schlaganfall

Beim Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich für die Merkmale ungeeignet für VKA-Therapie und Alter jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation und für das Merkmal Gewicht ein Beleg für eine Effektmodifikation. Tabelle 22 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 22: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) nach Eignung für VKA-Therapie, Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
AVERROES						
ungeeignet für VKA-Therapie						0,151
nachgewiesen	999	16 (1,6)	1008	45 (4,5)	0,36 [0,20; 0,63]	
erwartet	1608	33 (2,1)	1588	54 (3,5)	0,60 [0,39; 0,93]	
Alter (Jahre)						0,102
< 75 ^c	1771	30 (1,7)	1680	41 (2,4)	0,67 [0,38; 1,17]	
< 65	797	7 (0,9)	804	16 (2,0)	0,45 [0,18; 1,08]	
≥ 65 – < 75	974	23 (2,4)	876	25 (2,9)	0,82 [0,47; 1,44]	
≥ 75	836	19 (2,3)	916	58 (6,3)	0,36 [0,21; 0,60]	
Gewicht (kg)						0,011
≤ 60	446	18 (4,0)	404	16 (4,0)	1,04 [0,53; 2,04]	
> 60	2161	31 (1,4)	2191	83 (3,8)	0,38 [0,25; 0,57]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen < 65 und ≥ 65 – < 75, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Ungeeignet für VKA-Therapie

Für das Merkmal „ungeeignet für VKA-Therapie“ zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,151$) auf eine Effektmodifikation.

In beiden Subgruppen (nachgewiesen bzw. erwartet ungeeignet für VKA-Therapie) traten unter Apixaban statistisch signifikant weniger Schlaganfälle auf als unter ASS. Der Effekt war bei Patienten aus der Subgruppe „nachgewiesen“ (HR 0,36 [0,20; 0,63]) stärker ausgeprägt als bei Patienten aus der Subgruppe „erwartet“ (HR 0,60 [0,39; 0,93]).

Alter, Gewicht

Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf ($p = 0,102$), für das Merkmal Gewicht zeigte sich ein Beleg für ($p = 0,011$) eine Effektmodifikation.

Da bezüglich des Merkmals Eignung für VKA-Therapie eine Effektmodifikation vorliegt und der Effekt bei Patienten, bei denen die fehlende Eignung nachgewiesen wurde, deutlich stärker ausgeprägt war, wären auf die Population mit nachgewiesen fehlender Eignung

bezogene stratifizierte Analysen notwendig, um die Effektstärken für die jeweiligen Subgruppen abschließend interpretieren zu können. Da diese nicht vorlagen, findet keine weitere Betrachtung dieser Analysen statt.

Blutungen

Zu einigen der verschiedenen Blutungsendpunkte ergaben sich zu einzelnen Merkmalen Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen. Diese werden nachfolgend dargestellt. Schlussfolgerungen zur Bedeutung der beobachteten Effektmodifikationen werden zusammenfassend für den Komplex „Blutungen“ im Anschluss an die endpunktbezogene Darstellung getroffen.

Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Beim kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigte sich für das Merkmal Schweregrad (gemessen am CHADS₂-Score) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 23 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 23: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen nach CHADS₂-Score, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
AVERROES						
CHADS ₂ -Score						0,181
≤ 1	973	32 (3,3)	987	34 (3,4)	0,95 [0,59; 1,55]	
> 1 ^c	1632	93 (5,7)	1609	56 (3,5)	1,65 [1,18; 2,29]	
= 2	961	52 (5,4)	867	30 (3,5)	1,57 [1,00; 2,46]	
≥ 3	671	41 (6,1)	742	26 (3,5)	1,75 [1,07; 2,85]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen = 2 und ≥ 3, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
ASS: Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ : Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA (2 Punkte); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke						

Die Untersuchung über alle 3 Schweregradgruppen zeigte einen Hinweis (p = 0,181) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe CHADS₂-Score ≤ 1 statistisch signifikant unterschiedlich (zum Niveau 0,2) von

der Subgruppe CHADS₂-Score = 2 war ($p = 0,140$) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe CHADS₂-Score ≥ 3 ($p = 0,753$). Deshalb wurden die Effekte der Gruppen CHADS₂-Score = 2 und ≥ 3 zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

Bei Patienten mit CHADS₂-Score ≤ 1 unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Blutungsereignissen zwischen Apixaban und ASS nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 0,95 [0,59; 1,55]). Bei Patienten mit CHADS₂-Score > 1 traten Blutungsereignisse unter ASS (3,5 %) statistisch signifikant seltener auf als unter Behandlung mit Apixaban (5,7 %; HR 1,65 [1,18; 2,29]).

Größere Blutungen extrakraniell

Beim Endpunkt größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inklusive gastrointestinal) zeigte sich für das Merkmal Schweregrad (gemessen am CHADS₂-Score) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Tabelle 24 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 24: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt größere Blutungen extrakraniell nach CHADS₂-Score, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
AVERROES						
CHADS ₂ -Score						0,041
$\leq 2^c$	1934	14 (0,7)	1854	13 (0,7)	1,00 [0,47; 2,12]	
≤ 1	973	4 (0,4)	987	3 (0,3)	1,36 [0,30; 6,07]	
= 2	961	10 (1,0)	867	10 (1,2)	0,90 [0,37; 2,15]	
≥ 3	671	17 (2,5)	742	3 (0,4)	6,19 [1,82; 21,13]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen ≤ 1 und = 2, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
ASS: Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ : Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA (2 Punkte); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke						

Die Untersuchung über alle 3 Schweregradgruppen zeigte einen Beleg ($p = 0,041$) für eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe CHADS₂-Score = 2 vergleichbar war zur Subgruppe CHADS₂-Score ≤ 1 ($p = 0,637$), sich jedoch statistisch signifikant (zum Niveau 0,2) von der Subgruppe CHADS₂-Score ≥ 3 unterschied ($p = 0,012$). Deshalb wurden die Effekte der Gruppen CHADS₂-

Score ≤ 1 und CHADS₂-Score = 2 zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst (CHADS₂-Score ≤ 2).

Bei Patienten mit CHADS₂-Score ≤ 2 unterschieden sich die Anteile von Patienten mit größeren extrakraniellen Blutungen zwischen Apixaban und ASS nicht maßgeblich. Bei Patienten mit CHADS₂-Score ≥ 3 traten größere extrakranielle Blutungen unter Apixaban (2,5 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit ASS (0,4 %; HR 6,19 [1,82; 21,13]).

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Beim Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigte sich für das Merkmal Schweregrad (gemessen am CHADS₂-Score) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Tabelle 25 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 25: ASS-Population: Subgruppen – Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen nach CHADS₂-Score, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. ASS

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
AVERROES						
CHADS ₂ -Score						0,118
≤ 1	973	26 (2,7)	987	30 (3,0)	0,88 [0,52; 1,48]	
> 1 ^c	1632	60 (3,7)	1609	35 (2,2)	1,68 [1,10; 2,56]	
= 2	961	39 (4,1)	867	18 (2,1)	1,97 [1,13; 3,44]	
≥ 3	671	21 (3,1)	742	17 (2,3)	1,36 [0,72; 2,59]	
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i>						
a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung						
b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)						
c: Zusammenfassung der Gruppen = 2 und ≥ 3, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung						
ASS: Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ : Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA (2 Punkte) ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke						

Die Untersuchung über alle 3 Schweregradgruppen zeigte einen Hinweis (p = 0,118) auf eine Effektmodifikation. Die paarweisen Vergleiche benachbarter Subgruppen ergaben, dass die Subgruppe CHADS₂-Score ≤ 1 statistisch signifikant unterschiedlich (zum Niveau 0,2) von der Subgruppe CHADS₂-Score = 2 war (p = 0,039) und letztere Subgruppe vergleichbar war zur Subgruppe CHADS₂-Score ≥ 3 (p = 0,397). Deshalb wurden die Effekte der Gruppen CHADS₂-Score = 2 und ≥ 3 zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst.

Bei Patienten mit CHADS₂-Score ≤ 1 unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Blutungsereignissen zwischen Apixaban und ASS nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 0,88 [0,42; 1,48]). Bei Patienten mit CHADS₂-Score > 1 traten Blutungsereignisse unter ASS (2,2 %) statistisch signifikant seltener auf als unter Behandlung mit Apixaban (3,7 %; HR 1,68 [1,10; 2,56]).

Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse zum Komplex Blutungen

Für 3 der 4 Endpunkte zum Komplex Blutungen zeigte sich für das Merkmale Schweregrad (gemessen am CHADS₂-Score) ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation. Durchgängig zeigte sich, dass bei Patienten mit höchstens einem Risikofaktor (CHADS₂-Score ≤ 1) kein erhöhtes Blutungsrisiko unter Apixaban gegeben war. Bei Patienten mit einem CHADS₂-Score > 1 (für extrakranielle Blutungen > 2) zeigte sich hingegen durchweg ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Apixaban. Die Ausnahme bildete der Endpunkt größere Blutungen insgesamt, der allerdings auch hämorrhagische Schlaganfälle umfasste.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in den Modulen 4B und 4C, jeweils Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.1.3 sowie 4.4.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die VKA-Population bzw. ASS-Population dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse auf Endpunktebene präsentiert. Für die Ableitung des Ausmaßes Zusatznutzens auf Endpunktebene werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [8].

Im Anschluss daran werden Gesamtaussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen. Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 VKA-Population

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab für die Merkmale Alter, Gewicht und geografische Region Hinweise auf bzw. Belege für eine Effektmodifikationen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie werden in der nachfolgenden Tabelle 26 um die bewertungsrelevanten Subgruppenergebnisse ergänzt.

Tabelle 26: VKA-Population: Apixaban vs. Warfarin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. Warfarin / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	HR 0,89 [0,80; 1,00] 6,6 % vs. 7,4 % p = 0,047	
<i>Alter < 65 Jahre</i>	<i>HR 1,07 [0,84; 1,35]</i> <i>5,2 % vs. 4,9 %</i>	<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	<i>HR 0,85 [0,72; 0,99]</i> <i>7,2 % vs. 8,4 %</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: Überlebenszeit</i> <i>0,95 ≤ KI_o < 1</i> <i>Zusatznutzen, Ausmaß: gering</i>
<i>Gewicht ≤ 60 kg</i>	<i>HR 1,11 [0,86; 1,44]</i> <i>12,0 % vs. 11,1 %</i>	<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>
<i>Gewicht > 60 kg</i>	<i>HR 0,85 [0,75; 0,96]</i> <i>5,9 % vs. 6,9 %</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: Überlebenszeit</i> <i>0,95 ≤ KI_o < 1</i> <i>Zusatznutzen, Ausmaß: gering</i>
Morbidität		
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	HR 0,79 [0,65; 0,95] 2,2 % vs. 2,8 % p = 0,012	
<i>Alter < 65 Jahre</i>	<i>HR 1,22 [0,80; 1,85]</i> <i>1,8 % vs. 1,5 %</i>	<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	<i>HR 0,70 [0,57; 0,87]</i> <i>2,4 % vs. 3,3 %</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen</i> <i>0,75 ≤ KI_o < 0,9</i> <i>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</i>
Schlaganfall (zur Behinderung führend)	HR 0,84 [0,58; 1,20] 0,6% vs. 0,7% p = 0,338	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SE	HR 0,87 [0,44; 1,75] 0,2 % vs. 0,2 % p = 0,702	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt	HR 0,88 [0,66; 1,17] 1,0 % vs. 1,1 % p = 0,372	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TIA	RR 1,29 [0,91; 1,84] 0,8 % vs. 0,6 % p = 0,176	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 26: VKA-Population: Apixaban vs. Warfarin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. Warfarin / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen – Blutungsereignisse		
Kombinierter Endpunkt größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 0,68 [0,61; 0,753] 6,8 % vs. 9,7 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^c 0,75 ≤ KI _o < 0,9 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<i>Region: Europa</i>	<i>HR 0,74 [0,62; 0,88] 5,9 % vs. 7,8 % Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^c 0,75 ≤ KI_o < 0,9 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</i>
größere Blutungen	HR 0,69 [0,60; 0,80] 3,6 % vs. 5,1 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,9 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
größere Blutungen extrakraniell	HR 0,79 [0,68; 0,93] 3,0 % vs. 3,8 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI _o < 1,0 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 0,70 [0,60; 0,804] 3,5 % vs. 4,9 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,8 ≤ KI _o < 0,9 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen		
Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE	Ergebnisse sind durch die Erfassung von Ereignissen zu Nutzenendpunkten potenziell beeinflusst worden und daher nicht verwertbar.	geringerer / größerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 26: VKA-Population: Apixaban vs. Warfarin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. Warfarin / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen		
Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität	HR 0,85 [0,78; 0,92] 11,1 % vs. 12,9 % p < 0,001	
<i>Alter < 65 Jahre</i>	<i>HR 1,05 [0,87; 1,26] 8,3 % vs. 8,0 %</i>	<i>Zusatznutzen /geringerer Schaden nicht belegt</i>
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	<i>HR 0,80 [0,73; 0,88] 12,2 % vs. 15,0 % Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen^d 0,75 ≤ KI_o < 0,9 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</i>
<i>kursive Darstellung: Angabe der Effekte für Subgruppen, bei denen Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation vorlagen.</i>		
<i>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</i>		
<i>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</i>		
<i>c: Da mehr größere als nicht größere Blutungen auftraten, wurde diese Kategorie gewählt.</i>		
<i>d: Da die meisten Ereignisse des kombinierten Endpunkts nicht tödlich waren und der Effekt maßgeblich durch nicht tödliche Ereignisse bedingt ist, wurde diese Kategorie gewählt.</i>		
<i>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</i>		

Die Ergebnisse zeigen, dass für das Merkmal Alter bei den Endpunkten Mortalität und Schlaganfälle relevante Effektmodifikationen vorliegen. In beiden Fällen zeigt sich, dass der Therapieeffekt von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten unter 65 Jahren nicht nachweisbar ist. Dies wird durch eine gleichgerichtete Effektmodifikation im kombinierten Endpunkt Schlaganfälle, SE, größere Blutungen und Mortalität bestätigt. Für alle 3 genannten Endpunkte gilt, dass die Effektrichtung im Vergleich zur Gesamtpopulation bei Patienten unter 65 Jahren sogar umgedreht ist. Für die beiden Altersgruppen sind daher getrennte Aussagen zum Zusatznutzen notwendig.

Demgegenüber zeigt sich für das Merkmal Gewicht eine solch konsistente Effektmodifikation nicht. Eine Effektmodifikation liegt lediglich für die Gesamtmortalität vor, die sich nicht im kombinierten Endpunkt bestätigt. Für Gewichtsgruppen werden daher keine getrennten Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen.

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen: VKA-Population

Alter < 65 Jahre

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre bestimmen, ist in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. Warfarin, Alter < 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)	unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind
kombinierter Endpunkt Schlaganfälle, SE, größeren Blutungen oder Mortalität: kein Effekt zugunsten oder zuungunsten von Apixaban	
UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau verbleibt für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre ein positives Ergebnis mit Ergebnissicherheit „Hinweis“ zugunsten von Apixaban im Komplex Blutungen. Dieser Vorteil zeigt sich für größere als auch für klinisch relevante nicht größere Blutungen. Das Ausmaß liegt bei Betrachtung des kombinierten Blutungsendpunkts bei „beträchtlich“, bei Betrachtung der extrakraniellen größeren Blutungen jedoch bei gering. Der Vorteil im Komplex Blutungen spiegelt sich nicht im kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SE, größeren Blutungen oder Mortalität wider. Numerisch traten bei diesem Endpunkt wie auch beim Endpunkt Gesamtmortalität sogar bei Patienten unter 65 Jahren mehr Ereignisse unter Apixaban auf. Darüber hinaus ist aufgrund fehlender Daten unklar, ob andere UE als Blutungen häufiger oder seltener unter Apixaban auftreten.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Alter ≥ 65 Jahre

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre bestimmen, ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. Warfarin, Alter ≥ 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Überlebenszeit: Gesamtmortalität)	unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfälle)	
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: kombinierter Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität)	
UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau verbleiben für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahre durchweg positive Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis) zugunsten von Apixaban. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist das Ausmaß gering, für den Komplex Blutungen gering bis beträchtlich. Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfälle, SE, größere Blutung oder Mortalität ist das Ausmaß beträchtlich. Dem steht zwar gegenüber, dass zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE aussagekräftige Daten fehlen. Es erscheint jedoch aufgrund der konsistent positiven Ergebnisse zur Mortalität und zu Blutungen in dieser Patientengruppe nicht angebracht, deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens für Apixaban herabzusetzen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahren ein Hinweis für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Apixaban gegenüber Warfarin.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5.2 ASS-Population

2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergab für die Merkmale Alter, Schweregrad (gemessen am CHADS₂-Score) und ungeeignet für eine VKA-Therapie Hinweise auf bzw. Belege für eine Effektmifikationen. Die entsprechenden Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle 29 dargestellt, und es wird in der Gesamtschau geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 29: ASS-Population: Apixaban vs. ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. ASS / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	HR 0,83 [0,65; 1,08] 4,2 % vs. 5,1 % p = 0,161	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>Alter < 65 Jahre</i>	<i>HR 1,75 [0,88; 3,48] 2,8 % vs. 1,6 %</i>	<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	<i>HR 0,75 [0,57; 0,996] 4,8 % vs. 6,6 % Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt^c</i>	<i>Endpunktkategorie: Überlebenszeit 0,95 ≤ KI_o < 1 Zusatznutzen, Ausmaß: gering</i>
Morbidität		
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	HR 0,49 [0,35; 0,69] 1,9 % vs. 3,8 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<i>ungeeignet für VKA-Therapie (nachgewiesen)</i>	<i>HR 0,36 [0,20; 0,63] 1,6 % vs. 4,5 % Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI_o < 0,75 und Risiko < 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</i>
Schlaganfall (zur Behinderung führend)	HR 0,34 [0,20; 0,58] 0,7 % vs. 2,0 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
SE	HR 0,15 [0,04; 0,68] 0,1 % vs. 0,5 % p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Myokardinfarkt	HR 0,96 [0,54; 1,70] 0,9 % vs. 0,9 % p = 0,892	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TIA	keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 29: ASS-Population: Apixaban vs. ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. ASS / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen – Blutungsereignisse		
Kombinierter Endpunkt größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 1,38 [1,05; 1,81] HR ^d 0,72 [0,55; 0,95] 4,8 % vs. 3,5 % p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^e KI _o > 0,9 größerer Schaden nicht belegt
<i>CHADS₂-Score ≤ 1</i>	<i>HR 0,95 [0,59; 1,55]</i> <i>3,3 % vs. 3,4 %</i>	<i>geringerer / größerer Schaden nicht belegt</i>
<i>CHADS₂-Score > 1</i>	<i>HR 1,65 [1,18; 2,29]</i> <i>HR^d 0,61 [0,44; 0,85]</i> <i>5,7 % vs. 3,5 %</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^e 0,80 ≤ KI_o < 0,9 größerer Schaden, Ausmaß: gering</i>
größere Blutungen	HR 1,54 [0,95; 2,50] 1,6 % vs. 1,0 % p = 0,080	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
größere Blutungen extrakraniell	HR 1,92 [1,05; 3,51] HR ^d 0,52 [0,28; 0,95] 1,2 % vs. 0,6 % p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI _o < 1 größerer Schaden, Ausmaß: gering
<i>CHADS₂-Score ≤ 2</i>	<i>HR 1,00 [0,47; 2,12]</i> <i>0,7 % vs. 0,7 %</i>	<i>geringerer / größerer Schaden nicht belegt</i>
<i>CHADS₂-Score ≥ 3</i>	<i>HR 6,19 [1,82; 21,13]</i> <i>HR^d 0,16 [0,05; 0,55]</i> <i>2,5 % vs. 0,4 %</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI_o < 0,75 und Risiko < 5 % größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</i>
klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 1,32 [0,95; 1,82] 3,3 % vs. 2,5 % p = 0,095	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<i>CHADS₂-Score ≤ 1</i>	<i>HR 0,88 [0,52; 1,48]</i> <i>2,7 % vs. 3,0 %</i>	<i>geringerer / größerer Schaden nicht belegt</i>
<i>CHADS₂-Score > 1</i>	<i>HR 1,68 [1,10; 2,56]</i> <i>HR^d 0,60 [0,39; 0,91]</i> <i>3,7 % vs. 2,2 %</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</i>	<i>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI_o > 0,9 geringerer / größerer Schaden nicht belegt</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: ASS-Population: Apixaban vs. ASS – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. ASS / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen		
Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE	Ergebnisse sind durch die Erfassung von Ereignissen zu Nutzenendpunkten potenziell beeinflusst worden und daher nicht verwertbar. Es liegt allerdings kein Anhalt dafür vor, dass die Rate unter Apixaban jeweils höher wäre als unter ASS.	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen		
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache), SE, größere Blutungen oder Mortalität	HR 0,73 [0,60; 0,89] 6,4 % vs. 8,7 % p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ^f 0,80 ≤ KI _o < 0,9 Zusatznutzen /geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p><i>kursive Darstellung: Angabe der Effekte für Subgruppen, bei denen Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation vorlagen.</i></p> <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt, da ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt und in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied bestand.</p> <p>d: Ereignisanteil Apixaban vs. ASS (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen)</p> <p>e: Da die meisten Ereignisse des kombinierten Endpunkts nicht größere Blutungen waren, wurde diese Kategorie gewählt.</p> <p>f: Da der Effekt maßgeblich durch nicht tödliche Ereignisse bedingt war, wurde diese Kategorie gewählt.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; CHADS₂: Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA (2 Punkte); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen: ASS-Population

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 30 dargestellt. Dabei werden zunächst etwaige Subgruppeneffekte nicht berücksichtigt. Im Anschluss wird für die Subgruppenmerkmale Alter und Schweregrad jeweils geprüft, ob sich von der Gesamtpopulation abweichende Aussagen ergeben. Aus den zuvor dargestellten Ergebnissen geht hervor, dass die Effektmodifikation für das Merkmal Eignung für VKA-Therapie beim Endpunkt Schlaganfall keinen Einfluss auf die Gesamtaussage hat, da sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population, für

die die Nichteignung nachgewiesen war, dasselbe Ausmaß (beträchtlich) für diesen Endpunkt ergibt. Die Effektmodifikation für das Merkmal Eignung für VKA-Therapie wird daher nicht weiter betrachtet.

Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. ASS – Betrachtung der Ergebnisse der Gesamtpopulation

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfall); dies spiegelt sich auch im Endpunkt „zur Behinderung führende Schlaganfälle“ wider	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (Komplex Blutungen)
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Systemische Embolie)	
Hinweis auf einen Zusatznutzen / geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität)	
SE: systemische Embolie	

In der Gesamtschau verbleiben bei Betrachtung der Gesamtpopulation für die Endpunkte Schlaganfall und SE Hinweise auf einen Zusatznutzen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. Dem steht ein Hinweis für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß gering gegenüber (vorrangig nicht größere Blutungen). Da sich auch im kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt, erscheint es jedoch nicht sachgerecht, deshalb das Ausmaß von beträchtlich auf gering herabzustufen. Insgesamt ergibt sich damit bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS.

Effektmodifikator Alter

Bei Betrachtung des Effektmodifikators Alter ergibt sich für Patienten unter 65 Jahre keine Änderung, da das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Mortalität in dieser Subgruppe dem der Gesamtpopulation entspricht.

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität. Auf das Gesamtergebnis (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) hat dies keine Auswirkung.

Insgesamt ergeben sich bei Betrachtung des Effektmodifikators Alter demnach keine Änderungen.

Effektmodifikator Schweregrad

Für Patienten mit dem Schweregrad CHADS₂-Score ≤ 1 ist der Hinweis auf einen größeren Schaden (Ausmaß gering) im kombinierten Blutungsendpunkt nicht mehr gegeben. Da für die Gesamtpopulation keine Herabstufung des Ausmaßes wegen dieses Endpunkts vorgenommen wurde, hat dies keine Auswirkungen auf das Ausmaß des Zusatznutzens für solche Patienten.

Für Patienten mit dem Schweregrad CHADS₂-Score = 2 ergibt sich keine Änderung, da das Ausmaß des Zusatznutzens für den Komplex Blutungen in dieser Subgruppe dem der Gesamtpopulation entspricht.

Für Patienten mit dem Schweregrad CHADS₂-Score ≥ 3 wird der Hinweis auf einen größeren Schaden im kombinierten Blutungsendpunkt mit beträchtlich statt gering bewertet. Auch für diese Patientengruppe hat dies jedoch keine Auswirkung auf den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität. Für Patienten mit dem Schweregrad CHADS₂-Score ≥ 3 gilt für diesen Endpunkt der Effekt in der Gesamtpopulation. Auch in dieser Konstellation erscheint es nicht sachgerecht, das Ausmaß auf „gering“ herabzustufen.

Insgesamt ergeben sich bei Betrachtung des Effektmodifikators Schweregrad demnach keine Änderungen.

Zusammenfassung

Da keine der identifizierten Effektmodifikationen zu einer unterschiedlichen Aussage zum Zusatznutzen führt, ergibt sich für die ASS-Population insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit ASS.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte ASS-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

In der nachfolgenden Tabelle 31 werden die Aussagen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban zusammengefasst.

Tabelle 31: Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
VKA-Population	VKA (Phenprocoumon oder Warfarin)	
Alter < 65 Jahre		Zusatznutzen nicht belegt
Alter ≥ 65 Jahre		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ASS-Population	ASS	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte VKA- und die gesamte ASS-Population.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in den Modulen 4B und 4C, jeweils Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Der pU hat zu den beiden relevanten Studien ARISTOTLE und AVERROES den Eintrag im Register ClinicalTrials.gov sowohl aus dem Originalregister als auch über das Metaregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) zitiert. Nachfolgend werden ausschließlich die Einträge im Originalregister genannt.

ARISTOTLE

Bristol-Myers Squibb. Apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation (ARISTOTLE): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 29.11.2011 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00412984>.

Bristol-Myers Squibb, Pfizer. A phase 3, active (warfarin) controlled, randomized, double-blind, parallel arm study to evaluate the efficacy and safety of apixaban in preventing stroke and systemic embolism in subjects with non-valvular atrial fibrillation: study CV185030; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Additional analyses of endpoints and subgroups for study CV185030: a phase 3, active (warfarin) controlled, randomized, double-blind, parallel arm study to evaluate the efficacy and safety of apixaban in preventing stroke and systemic embolism in subjects with non-valvular atrial fibrillation [unveröffentlicht]. 2012.

Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 503-511.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992.

Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159(3): 331-339.

Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9855): 1749-1758.

AVERROES

Bristol-Myers Squibb. A phase III study of apixaban in patients with atrial fibrillation (AVERROES): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 23.02.2012 [Zugriff: 21.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00496769>.

Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Apixaban versus acetylsalicylic acid (ASA) to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment: a randomized double-blind trial; study CV185048; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Analyses of endpoints and subgroups for patients excluding missing dose or 324 mg ASA/ASA placebo for study CV185048: apixaban versus acetylsalicylic acid (ASA) to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment; a randomized double-blind trial [unveröffentlicht]. 2012.

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364(9): 806-817.

Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol 2012; 11(3): 225-231.

Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. Am Heart J 2010; 159(3): 348-353.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU betrachtet im Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren, inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind“ 2 Patientenpopulationen. Gemäß der Festlegung des G-BA unterscheidet der pU zwischen Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind („VKA-Population“), und solchen Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind („ASS-Population“). Die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien werden durch den pU entsprechend getrennt für diese beiden Patientenpopulationen herangezogen:

- VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) mit INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 bei Patienten der VKA-Population und

- ASS in der für die Indikation zugelassenen Dosierung (50 mg bis 250 mg) bei Patienten der ASS-Population.

Mit der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU den Vorgaben des G-BA, welcher die VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) für die VKA-Population und Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung (50 mg bis 250 mg) innerhalb der ASS-Population festlegt. Die Angaben des pU zum INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 für eine Therapie mit den VKA Phenprocoumon oder Warfarin entsprechen den Vorgaben der Fachinformation zur Dosierung dieser beiden Präparate im betrachteten Anwendungsgebiet. Dem Vorgehen des pU wird in der vorliegenden Dossierbewertung gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die vom pU gewählte Fragestellung und die gewählten Einschlusskriterien sind weitgehend nachvollziehbar. Die Fragestellung des pU richtet sich auf Patientenpopulationen, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Apixaban infrage kommen und behandelt werden. Dabei wird entsprechend den Vorgaben des G-BA unterschieden zwischen Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind (VKA-Population), und Patienten, die für eine Therapie mit VKA ungeeignet sind (ASS-Population).

Bezüglich des gewählten Einschlusskriteriums E6 (Studiendauer) schließt der pU für beide Populationen (VKA- und ASS-Population) nur solche Studien ein, deren durchschnittliche Behandlungsdauer sich über einen Zeitraum von ≥ 1 Jahr erstreckt. Die Festlegung eines durchschnittlichen Behandlungszeitraumes stellt jedoch kein inhaltlich relevantes Kriterium für den Beleg des Zusatznutzens von Apixaban dar, da sich aus reinen Durchschnittswerten zur Studiendauer nicht erkennen lässt, ob ein ausreichender Anteil der Patienten die Anforderungen zur minimalen Studiendauer erfüllt. Um den Nutzen eines Medikaments und dessen Behandlungseffekte ausreichend beurteilen zu können, kann es in einigen Fällen begründet sinnvoll sein, eine Mindeststudiendauer festzulegen. Die zu fordernde Studiendauer sollte dabei mindestens der Dauer entsprechen, die zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels erforderlich ist [9]. Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Apixaban im betrachteten Anwendungsgebiet dauerhaft erfolgen [3]. Aus den aktuellen Leitlinien der EMA zu klinischen Studien mit Medizinprodukten für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern lassen sich keine Angaben zu Anforderungen an eine Mindeststudiendauer entnehmen [10]. Es wird jedoch auf die Beachtung genereller Kriterien für klinische Studien aus aktuellen und zukünftigen EU- und ICH-Leitlinien verwiesen, insbesondere auch auf die allgemeine Leitlinie der ICH E1A [11]. In dieser Leitlinie sind Anforderungen an

Behandlungszeiträume in Studien zur Untersuchung der klinischen Sicherheit von Arzneimitteln zur Langzeitbehandlung nicht lebensbedrohlicher Erkrankungen beschrieben. Gemäß diesen Angaben treten die meisten unerwünschten Ereignisse während der ersten Monate einer Behandlungsphase auf. Entsprechende klinische Studien sollten eine adäquate Anzahl von Patienten mit einer minimalen Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten einschließen. Weiterhin gibt es einige unerwünschte Ereignisse, die in ihrer Häufigkeit und Schwere mit zunehmender Behandlungsdauer zunehmen bzw. erst nach einer Studiendauer > 6 Monate auftreten. Zur Erfassung dieser Ereignisse ist es weiterhin vorgesehen, dass ein Teil der Patienten für ≥ 12 Monate behandelt wird. Demzufolge werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban nur Studien mit einer Beobachtungsdauer ≥ 6 Monaten eingeschlossen.

Der pU führt in der Fragestellung bzw. den Einschlusskriterien eine Auswahl an Endpunkten an, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Apixaban erfolgt eine Darstellung derjenigen Endpunkte, die zur Erfassung des primären Therapieziels und relevanter Schadaspekte notwendig sind (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Dazu gehören auch die vom pU nicht herangezogenen Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und transitorische ischämische Attacke (TIA).

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Mindeststudiendauer wird auf 6 Monate festgelegt.
- Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesen Abschnitten die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4B und Modul 4C (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Die Darstellungen des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten sind gemäß Dossievorlage umfassend und nachvollziehbar. Der pU präsentiert eine Tabelle prädefinierter Studienendpunkte und macht Angaben zu deren Patientenrelevanz, Validität bzw. Aufnahme in die Bewertung (Tabelle 4-3 in Modul 4B, Modul 4C und begründender Text). Da die Ergebnisdarstellung des pU im Dossier, Modul 4B und 4C, der Endpunktauswahl an dieser Stelle (Tabelle und begründender Text) folgt, werden nachfolgend lediglich solche Endpunktentscheidungen des pU kommentiert, denen in der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt wird. Eine detaillierte Übersicht zu den – auch anhand dieses Bewertungsschritts – in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten ist Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

Kombination: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) oder systemische Embolie

Der kombinierte Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) oder systemische Embolie wurde vom pU als primärer Wirksamkeitsendpunkt in den beiden betrachteten Studien erhoben. Da in der untersuchten Population weitaus mehr Schlaganfälle als SE auftreten, ist zu erwarten, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird. Zudem deckt der Endpunkt nicht die wesentlichen Endpunkte im vorliegenden Therapiegebiet ab, weshalb er auch nicht als unterstützender Endpunkt für die Nutzen-Schaden-Abwägung geeignet ist. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)

Zum Endpunkt „Schlaganfall“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Sie umfassten Schlaganfälle ischämischer, hämorrhagischer oder unbekannter Ursache sowie Kombinationen hieraus. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu allen Operationalisierungen dargestellt und primär die alle Ursachen umfassende Operationalisierung herangezogen.

Tödlicher Schlaganfall / Kombination: zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall

Tödliche Schlaganfälle werden bereits über den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) bzw. die Gesamtmortalität erfasst und im Zuge dieser Bewertung nicht weiter betrachtet. Darüber hinaus wird der Endpunkt „zur Behinderung führender Schlaganfall“ bereits als Einzelkomponente für die Bewertung von Apixaban herangezogen.

Myokardinfarkt

Der Endpunkt Myokardinfarkt stellt für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im betrachteten Anwendungsgebiet einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dieser wird sowohl vom pU im Dossier als auch im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogen. Die Operationalisierung dieses Endpunkts in den betrachteten Studien

(ARISTOTLE und AVERROES) schließt jedoch auch solche Myokardinfarkte ein, die alleine anhand von Veränderungen kardialer Biomarker (z. B. von Troponin) erhoben wurden. Solche Myokardinfarkte sind jedoch nicht zwingend patientenrelevant, was zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt führt.

Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Der Endpunkt TIA stellt für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im betrachteten Anwendungsgebiet ebenfalls einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dieser wurde jedoch nicht als separater Endpunkt in den Studienberichten zur ARISTOTLE und zur AVERROES-Studie definiert und seitens des pU ebenfalls nicht gesondert in die Bewertung eingeschlossen. Die vorhandenen Daten zu TIA aus dem Studienbericht zur ARISTOTLE-Studie werden in Abschnitt 2.4.1 dargestellt. Für die AVERROES-Studie lagen keine für die Bewertung verwertbaren Daten zum Endpunkt TIA vor.

Kardiovaskuläre Mortalität / Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache

Der Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache wird vom pU lediglich für die Bewertung der AVERROES-Studie betrachtet. Die Einzelkomponenten werden im Rahmen dieser Bewertung über die Endpunkte Myokardinfarkt und Gesamtmortalität bereits adäquat abgebildet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU macht keine Angaben zur Patientenrelevanz bzw. Validität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität, da dieser Endpunkt in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben wurde.

Blutungen

Zusätzlich zu den in der vorliegenden Bewertung berücksichtigten Blutungsendpunkten schließt der pU die Endpunkte größere gastrointestinale Blutung, tödliche Blutung, alle Blutungen und den Endpunkt kleinere Blutung in seine Bewertung ein. Die für die vorliegende Bewertung ausgewählten Blutungsendpunkte bilden die Vermeidung von Blutungen und damit verbundenen Komplikationen bereits ausreichend ab, sodass auf die Darstellung weiterer Endpunkte zu Blutungsereignissen verzichtet wird.

Sonstige Auswertungen zu Nebenwirkungen (UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE)

Der pU schließt die Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE in die Bewertung ein. Dem kann zwar prinzipiell gefolgt werden, eine weitere Prüfung zu diesen Endpunkten ergab jedoch, dass Daten zu anderen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) bei der Auswertung dieser Endpunkte mitberücksichtigt wurden (zur Erläuterung siehe auch Abschnitte 2.4.1 und 2.4.2). Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu diesen Endpunkten zu berücksichtigen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Die vom pU aufgeführten Kombinationen: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) oder systemische Embolie sowie zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall und die Einzelkomponenten tödlicher Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache (im Dossier des pU nur für die AVERROES-Studie betrachtet), größere gastrointestinale Blutungen, tödliche Blutungen, alle Blutungen sowie kleinere Blutungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt.
- Für den Endpunkt Myokardinfarkt ist bei beiden Studien eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig.
- Die für die vorliegende Bewertung ausgewählten Blutungsendpunkte bilden die Vermeidung von Blutungen und damit verbundenen Komplikationen ausreichend ab, sodass auf die Darstellung weiterer Endpunkte zu Blutungsereignissen verzichtet wird.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier in jedem Modul nur eine relevante Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt für beide Module jeweils in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, da jeweils nur eine relevante Studie identifiziert wurde. Diese Begründung ist unpassend, da auch bei einer einzelnen Studie Sensitivitätsanalysen angezeigt sein können und die Notwendigkeit für solche Analysen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Studien einzuschätzen ist.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält für beide Module jeweils im Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Die betrachteten Effektmodifikatoren wurden hinreichend genau beschrieben. Es fehlen jedoch Gründe für die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren und Gründe für die Wahl der Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen.

Der pU stellt im Rahmen der Nutzenbewertung von Apixaban sowohl für die VKA-Population als auch für die ASS-Population eine Vielzahl von Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten dar. Dabei ist die Problematik des multiplen Testens zu berücksichtigen (siehe dazu Abschnitt 7.1.6 der Methoden des Instituts [9]). Um das Auftreten zufälliger statistisch signifikanter Effekte zu vermeiden, wurde im Rahmen dieser Bewertung eine Auswahl vorrangig zu betrachtender Subgruppenmerkmale und patientenrelevanter Endpunkte getroffen, auf Basis derer allgemeine Nutzen- bzw. Schadenaussagen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bzw. ASS getroffen wurden. Die Auswahl dieser Subgruppen wird nachfolgend sowohl für die VKA- als auch für die ASS-Population separat beschrieben. Die Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte, auf Basis derer Aussagen zu diesen Subgruppen getroffen wurde, erfolgt in Abschnitt 2.4.1.2 und 2.4.2.2 dieser Bewertung.

VKA-Population

Der pU präsentiert für alle von ihm als patientenrelevant charakterisierten Endpunkte Analysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen für die VKA-Population:

Tabelle 32: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die VKA-Population im Dossier dargestellt werden

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie ^a	Studienzentren mit TTR < Median (65,99 %) Studienzentren mit TTR ≥ Median (65,99 %)
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie ^a	Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (52,35 %) Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – < Median (65,99 %) Studienzentren mit TTR ≥ Median – < 3. Quartil (76,50 %) Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (76,50 %)
Vorausgegangene VKA-Therapie ^a	Ja Nein
Apixaban-Dosis ^a	2-mal tgl. 2,5 mg 2-mal tgl. 5 mg
Geographische Region ^a	Nordamerika Lateinamerika Europa Asien/Pazifischer Raum
Alter ^a	< 65 Jahre 65 - < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht ^a	Männer Frauen
Weibliche Altersgruppe ^a	≤ 50 Jahre > 50 Jahre

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die VKA-Population im Dossier dargestellt werden (Fortsetzung)

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Ethnie ^a	Weiß Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Andere
Volkszugehörigkeit ^a	Lateinamerikanisch Nicht lateinamerikanisch
Gewicht ^a	≤ 60 kg > 60 kg
Body Mass Index ^a	≤ 28 kg/m ² > 28-33 kg/m ² > 33 kg/m ²
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung ^a (berechnete Kreatinin-Clearance)	Schwer oder moderat (≤ 50 ml/min) Mild (> 50-80 ml/min) Keine (> 80 ml/min)
Anzahl Risikofaktoren ^a	≤ 1 ≥ 2
CHADS ₂ -Score ^a	≤ 1 2 ≥ 3
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ^a	Ja Nein
Alter ≥75 Jahre ^a	Ja Nein
Diabetes mellitus ^a	Ja Nein
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck ^a	Ja Nein
Herzinsuffizienz ^a	Ja Nein
ASS bei Randomisierung ^a	Ja Nein
Clopidogrel bei Randomisierung ^b	Ja Nein
Art des Vorhofflimmerns ^b	Permanent oder persistierend Paroxysmal
ASS als Begleitmedikation während der Behandlungszeit ^b	Ja Nein
ASS und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit ^b	Ja Nein

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die VKA-Population im Dossier dargestellt werden (Fortsetzung)

a: A priori geplante Subgruppenanalysen.
b: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen.
ASS: Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score; Höhe des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR: International Normalized Ratio; TIA: transitorische ischämische Attacke; TTR: time in therapeutic range; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Nachfolgend werden für die VKA-Population die Entscheidungen zu Subgruppenmerkmalen, die im Rahmen dieser Bewertung eingeschlossen werden, kommentiert.

Geografische Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa / Asien bzw. pazifischer Raum)

In Abschnitt 2.7.2.4.1 dieser Bewertung wird beschrieben, dass sich in der ARISTOTLE-Studie sowohl für Europa als auch bei Betrachtung der anderen eingeschlossenen Kontinente eine heterogene Datenlage bezüglich des Anteils der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR; 2,0 bis 3,0) ergibt (insbesondere für die Region Asien/Pazifischer Raum). Weiterhin zeigen sich für einige der betrachteten Endpunkte Effektmodifikationen in Abhängigkeit von der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (z. B. $p = 0,021$ für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Da sich die unterschiedliche Effektivität einer Apixaban-Therapie in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Zielwerterreichung möglicherweise auch in der Subgruppe geografische Region widerspiegelt, wurde diese Subgruppe zur Bewertung der VKA-Population herangezogen. Die Begründung dafür, dass die Subgruppen nach TTR nicht betrachtet werden, findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Alter (< 65 / ≥ 65 – < 75 / ≥ 75 Jahre) und Geschlecht (Männer / Frauen)

Gemäß § 139a Abs. 2 SGB V besteht die sozialrechtliche Notwendigkeit alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten bei der Erstellung von wissenschaftlichen Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen zu berücksichtigen. Gemäß dieser Anforderung wurden im Rahmen dieser Nutzenbewertung sowohl alters- als auch geschlechtsspezifische Effekte einer Apixaban-Therapie innerhalb der VKA-Population dargestellt und bewertet.

Gewicht (≤ 60 kg / > 60 kg)

Gemäß Fachinformation zu Apixaban erfolgt bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg und einem weiteren Faktor wie Alter ≥ 80 Jahre oder Serumkreatininwerten von ≥ 1,5 mg / dl (133 Micromol / l) eine Anpassung der Dosis von 5 mg auf 2,5 mg zweimal täglich [3]. Um den Effekt von Apixaban in Abhängigkeit vom Gewicht der Patienten zu untersuchen wurde das Subgruppenmerkmal Gewicht (≤ 60 kg / > 60 kg) im Rahmen dieser Bewertung dargestellt und bewertet.

Nierenfunktionseinschränkung (schwer oder moderat [≤ 50 ml/min] / mild [$> 50 - 80$ ml/min] / keine [> 80 ml/min])

Gemäß Fachinformation zu Apixaban erfolgt bei Patienten mit Serumkreatininwerten von $\geq 1,5$ mg/dl (133 Micromol/l) und einem weiteren Faktor wie Körpergewicht ≤ 60 kg oder Alter ≥ 80 Jahre eine Anpassung der Apixaban-Dosis von 5 mg auf 2,5 mg zweimal täglich [3]. Um den Effekt von Apixaban in Abhängigkeit von der Nierenfunktion der Patienten zu untersuchen wurde das Subgruppenmerkmal Nierenfunktionseinschränkung (schwer oder moderat [≤ 50 ml/min] / mild [$> 50-80$ ml/min] / keine [> 80 ml/min]) im Rahmen dieser Bewertung dargestellt und bewertet.

CHADS₂-Summenscore zur Klassifizierung des Schlaganfallrisikos ($\leq 1 / 2 / \geq 3$)

Gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) erfolgt die Abschätzung des Thromboembolierisikos mittels CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score [12]. Der CHADS₂-Summenscore kann als indirekter Indikator für die Krankheitsschwere interpretiert werden. Um den Effekt von Apixaban in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere der Patienten (gemessen am CHADS₂-Score) zu untersuchen, wurde dieses Subgruppenmerkmal für die Bewertung herangezogen.

ASS-Population

Der pU präsentiert für alle von ihm als patientenrelevant charakterisierten Endpunkte Analysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen für die ASS-Population:

Tabelle 33: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die ASS-Population im Dossier dargestellt werden

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Vorausgegangene VKA-Therapie ^a	Ja Nein
Ungeeignet für VKA-Therapie ^b	Nachgewiesen Erwartet
Grund ungeeignet für VKA-Therapie ^b	Patient verweigerte VKA (einziger Grund) CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund) Alle anderen Gründe
Apixaban-Dosis ^b	2-mal tgl. 2,5 mg 2-mal tgl. 5 mg
ASS-Dosis ^b	1-mal tgl. 81 mg 1-mal tgl. 162 mg 1-mal tgl. 243 mg
Geographische Region ^b	Nordamerika Lateinamerika Europa Asien/Pazifischer Raum

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Subgruppen, zu denen Ergebnisse für die ASS-Population im Dossier dargestellt werden (Fortsetzung)

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Alter ^b	< 65 Jahre 65-< 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht ^b	Männer Frauen
Ethnie ^b	Weiß Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Andere
Volkszugehörigkeit ^b	Lateinamerikanisch Nicht lateinamerikanisch
Gewicht ^b	≤ 60 kg > 60 kg
Body Mass Index ^b	≤ 28 kg/m ² > 28-33 kg/m ² > 33 kg/m ²
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung ^b (berechnete Kreatinin-Clearance)	Schwer oder moderat (≤ 50 ml/min) Mild (> 50-80 ml/min) Keine (> 80 ml/min)
Anzahl Risikofaktoren ^b	≤ 1 ≥ 2
CHADS ₂ -Score ^b	≤ 1 2 ≥ 3
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ^b	Ja Nein
Alter ≥75 Jahre ^b	Ja Nein
Diabetes mellitus ^b	Ja Nein
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck ^b	Ja Nein
Herzinsuffizienz ^b	Ja Nein
a: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen. b: A priori geplante Subgruppenanalysen. ASS: Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ -Score; Höhe des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR: International Normalized Ratio; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonist	

Nachfolgend werden für die ASS-Population die Entscheidungen zu Subgruppenmerkmalen, die im Rahmen dieser Bewertung eingeschlossen werden, kommentiert.

Ungeeignet für die VKA-Therapie (nachgewiesen / erwartet)

In Abschnitt 2.7.2.4.1 dieser Bewertung wird beschrieben, dass für den Anteil VKA-naiver Patienten, die innerhalb der AVERROES-Studie eingeschlossen wurden nicht ersichtlich ist, ob diese dem Kriterium VKA-ungeeignet gemäß objektiver klinischer Kriterien entsprechen und somit die relevante Zielpopulation für eine ASS-Therapie abbilden. Im Rahmen der Auswertung zu dieser Studie wurde die Subgruppe „ungeeignet für VKA-Therapie“ (nachgewiesen vs. erwartet) herangezogen. Falls sich bei der Auswertung dieser Daten Subgruppeneffekte von $\leq 0,2$ für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zeigen, so deutet dies auf eine Abhängigkeit der Ergebnisse von diesem Merkmal. Eine relevante Effektmodifikation durch dieses Merkmal auf das Gesamtergebnis der Studie wäre entsprechend nicht auszuschließen und müsste bei der Interpretation der Ergebnisse zu dieser Studie ggf. gesondert berücksichtigt werden.

Alter (< 65 / ≥ 65 – < 75 / ≥ 75 Jahre), Geschlecht (Männer / Frauen), Gewicht (≤ 60 kg / > 60 kg), Nierenfunktionseinschränkung (schwer oder moderat [≤ 50 ml/min] / mild [$> 50 - 80$ ml/min] / keine [> 80 ml/min]) und CHADS₂-Summenscore zur Klassifizierung des Schlaganfallrisikos (≤ 1 / 2 / ≥ 3)

Siehe Begründung zur VKA-Population für diese Subgruppen.

Alle weiteren vom pU dargestellten Subgruppenmerkmale wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban in der ASS-Population nicht herangezogen, da mögliche Effektmodifikationen durch Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium über die eingeschlossenen Subgruppenmerkmale bereits ausreichend abgebildet werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Folgende Subgruppenmerkmale werden für die Bewertung von Apixaban innerhalb der VKA-Population herangezogen: geografische Region, Alter, Geschlecht, Gewicht, Nierenfunktionseinschränkung, CHADS₂-Summenscore.
- Folgende Subgruppenmerkmale werden für die Bewertung von Apixaban innerhalb der ASS-Population herangezogen: ungeeignet für die VKA-Therapie, Alter, Geschlecht, Gewicht, Nierenfunktionseinschränkung, CHADS₂-Summenscore.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-B) und Modul 4C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-B) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste zu Apixaban 3 Studien, von denen er eine Studie als relevant für die VKA-Population (ARISTOTLE) und eine weitere Studie als relevant für die ASS-Population (AVERROES) erachtet. Aus den weiteren vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen in den Anwendungsgebieten vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossierunterlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Studienregistersuche ergaben sich leichte Mängel bei der Suche im ICTRP Search Portal, die jedoch die Vollständigkeit des Suchergebnisses grundsätzlich nicht infrage stellen.

Zusammenfassung

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde trotzdem eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Apixaban identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in den Modulen 4B und 4C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 2 Studien (ARISTOTLE und AVERROES). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der VKA-Population legt der pU die aktiv (Warfarin) kontrollierte Studie ARISTOTLE vor. Für die ASS-Population legt der pU die aktiv (ASS) kontrollierte Studie AVERROES vor. Innerhalb der AVERROES-Studie erhielten die Patienten ASS-Dosierungen von 81 mg bis 324 mg täglich. Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dem Vorgehen des pU im Dossier

wurde im Rahmen dieser Nutzenbewertung jedoch nur die Teilpopulation der AVERROES-Studie betrachtet, die mit ASS in der für die vorliegende Indikation zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg bis 250 mg behandelt wurde (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.1 und Abschnitt 2.7.2.4.1).

Studiendauer

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung dem Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) des pU nicht gefolgt wird, ergab sich die Anforderung zu prüfen, ob die vom pU herangezogenen Studien (ARISTOTLE und AVERROES) die Anforderungen an eine geeignete minimale Studiendauer (≥ 6 Monate) erfüllen. In der Studie ARISTOTLE (VKA-Population) wurden in beiden Behandlungsarmen mindestens 88 % der Patienten für einen Zeitraum > 6 Monaten und mindestens 82 % der Patienten für einen Zeitraum ≥ 12 Monaten behandelt. In der AVERROES-Studie schloss sich an die doppelblinde Phase-III eine offene Verlängerungsstudie (long-term open-label extension, LTOLE) an, in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhielten. Da die Teilnahme an dieser Studie jedoch freiwillig erfolgte und ca. ein Drittel der Patienten nicht an dieser Verlängerungsstudie teilnahmen, wurde diese im Rahmen der Bewertung nicht weiter betrachtet. In der doppelblinden Phase-III der AVERROES-Studie wurden in beiden Behandlungsarmen mindestens 87 % der Patienten für einen Zeitraum > 6 Monate und mindestens 60 % der Patienten für einen Zeitraum ≥ 12 Monate behandelt. Somit gilt für die beiden betrachteten Studien, dass mindestens 80 % der Studienteilnehmer die allgemeinen Anforderungen an eine geeignete minimale Studiendauer (ausreichender Zeitraum zur Erfassung der relevanten Nutzen- bzw. Schadenaspekte) erfüllten.

Der vom pU im Dossier dargestellte Studienpool wird als vollständig angesehen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Zur Beantwortung der Fragestellung zur VKA-Population geht die direkt vergleichende Studie ARISTOTLE in die Bewertung des Zusatznutzens ein.
- Zur Beantwortung der Fragestellung zur ASS-Population geht die direkt vergleichende Studie AVERROES (≤ 250 mg-ASS-Population) in die Bewertung des Zusatznutzens ein.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation und des Studiendesigns ist im Wesentlichen nachvollziehbar.

Auswertungszeitraum Nutzen / Schaden

Innerhalb der betrachteten Studien (ARISTOTLE und AVERROES) wird zwischen einer „geplanten“ Behandlungsperiode („intended treatment period“) und einer „tatsächlichen“ Behandlungsperiode („treatment period“) unterschieden. Ergebnisse zu Nutzenendpunkten (wie z. B. Schlaganfällen) wurden in beiden Studien primär für den Zeitraum der „geplanten“ Behandlungsperiode („intended treatment period“) dargestellt. Schadenendpunkte (wie z. B. Blutungsendpunkte) wurden vorrangig für den Zeitraum der „tatsächlichen“ Behandlungsperiode („treatment period“) ausgewertet. Damit entsprechen Auswertungen der „treatment period“ nicht den Anforderungen an eine Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

Die „geplante“ Behandlungsperiode startete am Tag der Randomisierung und endete mit dem Erreichen von etwa 448 Ereignissen (für die ARISTOTLE-Studie) bzw. 226 Ereignissen (für die AVERROES-Studie) des primären Wirksamkeitseindpunktes („Efficacy-Stichtag“). Im Vergleich dazu bezog sich die „tatsächliche“ Behandlungsperiode lediglich auf den Zeitraum vom Beginn der ersten Dosis verblindeter Studienmedikation bis 2 Tage (Blutungsendpunkte) bzw. 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis (Gesamtrate SUE, UE und Therapieabbrüche wegen UE). Da die „tatsächliche“ Behandlungsperiode lediglich den Studienzeitraum betrachtete, in dem die Patienten tatsächlich auch Studienmedikation erhielten (+ 2 bzw. + 30 Tage Nachbeobachtung), ist anzunehmen, dass diese für beide Studien insgesamt kürzer ist als die „geplante“ Behandlungsperiode.

Der pU folgt dieser Darstellung der Daten in den Studienberichten zu ARISTOTLE bzw. AVERROES und wertet die von ihm ausgewählten Endpunkte zum Nutzen entsprechend für den Zeitraum der „geplanten“ Behandlungsperiode („intended treatment period“) bzw. Schadenendpunkte (wie z. B. Blutungsendpunkte) für den Zeitraum der „tatsächlichen“ Behandlungsperiode („treatment period“) aus.

Unterschiedliche Auswertungszeiträume für die Beurteilung von Nutzen bzw. Schaden einer Therapie können prinzipiell zu einer Verzerrung der Nutzen-Schaden-Abwägung führen. Für die vorliegenden Studien kann jedoch aufgrund der vorliegenden Informationen angenommen werden, dass die „tatsächliche“ Behandlungsperiode nicht deutlich kürzer war als die „geplante“ Behandlungsperiode² und zudem ausreichend lange war, um relevante Schadenaspekte adäquat zu erfassen. Weiterhin ist nicht anzunehmen, dass nach Ablauf der „tatsächlichen“ Behandlungsperiode Nebenwirkungen auftraten, die zu relevanten Unterschieden bezüglich der Nutzen-Schaden-Abwägung einer Therapie mit Apixaban vs. Warfarin bzw. ASS geführt hätten. Entsprechend wird dem Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung von Apixaban gefolgt. Ausgewählte Nutzenendpunkte werden in dieser Nutzenbewertung für den Zeitraum der „geplanten“ Behandlungsperiode bzw. Schadenendpunkte für den Zeitraum der „tatsächlichen“ Behandlungsperiode ausgewertet.

² Es liegen keine Daten über den genauen Zeitraum der „tatsächlichen“ Behandlungsperiode bzw. der „geplanten“ Behandlungsperiode vor. Da sich die Konfidenzintervalle der Endpunkte, die für beide Perioden ausgewertet wurden (z. B. „adjudicated all-cause death“ / „SAEs with outcome of death“), jedoch deutlich überlappen, ergibt sich kein Hinweis darauf, dass das relative Risiko über die Zeit unterschiedlich ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban innerhalb der VKA-Population legt der pU eine aktiv (Warfarin) kontrollierte Studie vor (Studie ARISTOTLE). Innerhalb dieser Studie erfolgte die Initialtherapie mit Warfarin jedoch nicht gemäß den Anforderungen im zugelassenen Anwendungsgebiet (in der Regel) überlappend mit Heparin [13]. Aufgrund der kurzen Dauer der laut Zulassung vorgesehenen Initialtherapie mit Heparin sind jedoch im Hinblick auf die betrachtete Gesamtstudiendauer keine relevanten Effekte auf die Studienergebnisse zu erwarten, und es ergeben sich entsprechend keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung von Apixaban.

Gemäß Fachinformation erfolgt die individuelle Dosierung und Überwachung einer Warfarintherapie im betrachteten Anwendungsgebiet über die Bestimmung der Prothrombinzeit (PT), die als International Normalized Ratio (INR) angegeben wird. Innerhalb der ARISTOTLE-Studie erreichten die Patienten im Warfarinarm den laut Fachinformation angestrebten therapeutischen Ziel-INR-Bereich (2,0 bis 3,0) lediglich in ca. 57 % der Behandlungszeit³. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale Studie an der weltweit insgesamt 36 Länder mit 526 Studienzentren teilnahmen. Bezüglich des Anteils der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (2,0 bis 3,0) während der Behandlung mit Warfarin ergibt sich eine heterogene Datenlage (Tabelle 34). In der Region Asien / Pazifischer Raum wurde der angestrebte therapeutische Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0 in lediglich ca. 51 % der betrachteten Zeit (Mittelwert der Länder der Region, gewichtet mit dem länderspezifischen Anteil von Patienten der Region) erreicht. Patienten in Deutschland erreichten den angestrebten therapeutischen Ziel-INR-Bereich im Warfarin-Arm in ca. 61 % der betrachteten Zeit.

³ In Veröffentlichungen zur ARISTOTLE-Studie wird teilweise auch ein anderer Wert genannt (66 %) [14]. Dieser bezieht sich auf einen Zeitraum, in dem Phasen zur INR-Einstellung bei Behandlungsbeginn bzw. Unterbrechungen der Warfarin-Therapie im Studienverlauf nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 34: Anteil randomisierter Patienten (Apixaban / Warfarin) der Studie ARISTOTLE mit mittlerem Anteil der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich während der Behandlung mit Warfarin nach Region und Land

Region Land	Apixaban (N = 9120) N (%)	Warfarin (N = 9081) N (%)	Warfarin: Mittlerer prozentualer Anteil der Zeit im INR-Bereich ^a
Nordamerika	2249 (24,7)	2225 (24,5)	64,22^b
Kanada	529 (5,8)	528 (5,8)	64,96
USA	1720 (18,9)	1697 (18,7)	63,99
Lateinamerika	1743 (19,1)	1725 (19,0)	55,83^b
Argentinien	786 (8,6)	775 (8,5)	57,85
Brasilien	353 (3,9)	347 (3,8)	52,90
Chile	128 (1,4)	130 (1,4)	57,19
Kolumbien	54 (0,6)	57 (0,6)	61,90
Mexiko	310 (3,4)	299 (3,3)	52,40
Peru	103 (1,1)	110 (1,2)	56,70
Puerto Rico	9 (< 0,1)	7 (< 0,1)	34,97
Europa	3672 (40,3)	3671 (40,4)	55,67^b
Österreich	17 (0,2)	17 (0,2)	57,09
Belgien	96 (1,1)	98 (1,1)	55,01
Tschechien	83 (0,9)	82 (0,9)	59,64
Dänemark	169 (1,9)	170 (1,9)	66,81
Finnland	15 (0,2)	11 (0,1)	65,76
Frankreich	17 (0,2)	18 (0,2)	52,24
Deutschland	431 (4,7)	423 (4,7)	60,54
Ungarn	227 (2,5)	228 (2,5)	57,76
Israel	170 (1,9)	174 (1,9)	55,39
Italien	84 (0,9)	94 (1,0)	62,31
Niederlande	155 (1,7)	154 (1,7)	63,94
Norwegen	47 (0,5)	43 (0,5)	71,16
Polen	157 (1,7)	157 (1,7)	57,80
Rumänien	138 (1,5)	136 (1,5)	52,22
Russland	896 (9,8)	904 (10,0)	48,59
Südafrika	44 (0,5)	45 (0,5)	57,49
Spanien	116 (1,3)	114 (1,3)	54,39
Schweden	111 (1,2)	106 (1,2)	73,56
Schweiz	0	0	/
Türkei	3 (<0,1)	3 (<0,1)	45,33
Vereinigtes Königreich	216 (2,4)	218 (2,4)	64,01
Ukraine	480 (5,3)	476 (5,2)	46,51

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Anteil randomisierter Patienten (Apixaban / Warfarin) der Studie ARISTOTLE mit mittlerem Anteil der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich während der Behandlung mit Warfarin nach Region und Land (Fortsetzung)

Region Land	Apixaban (N = 9120) N (%)	Warfarin (N = 9081) N (%)	Warfarin: Mittlerer prozentualer Anteil der Zeit im INR-Bereich ^a
Asien / Pazifischer Raum	1456 (16,0)	1460 (16,1)	50,94^b
Australien	166 (1,8)	156 (1,7)	67,99
China	422 (4,6)	421 (4,6)	50,83
Hong Kong	38 (0,4)	38 (0,4)	61,75
Indien	302 (3,3)	299 (3,3)	37,50
Japan	161 (1,8)	175 (1,9)	58,62
Malaysia	64 (0,7)	62 (0,7)	54,61
Philippinen	103 (1,1)	102 (1,1)	50,08
Singapur	20 (0,2)	20 (0,2)	67,97
Südkorea	153 (1,7)	157 (1,7)	45,68
Taiwan	27 (0,3)	30 (0,3)	50,85

Enthält INR-Werte von der ersten INR-Messung an (oder nach) Tag 4 bis zur letzten INR-Messung an (oder nach) dem Tag der letzten eingenommenen Studienmedikation + 2.
a: INR-Bereich: $2,0 \leq \text{INR} \leq 3,0$
b: Mittelwert der Länder der Region, gewichtet mit dem länderspezifischen Anteil von Patienten der Region.
INR: International Normalized Ratio; N: Anzahl randomisierter Patienten

Um eine mögliche Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Einstellung zu untersuchen, wertet der pU die Ergebnisse zur ARISTOTLE-Studie in Abhängigkeit vom Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 bis 3,0 (TTR) nach Studienzentren aus (siehe Modul 4, des Dossiers Abschnitt 4.3.1.3.2.19). Dabei zeigen sich Interaktionen für einige der betrachteten Endpunkte (z. B. $p = 0,021$ für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Es ist zu vermuten, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) das Ergebnis beeinflusst. Die TTR stellt jedoch kein Baseline-Merkmal dar und ergab sich erst im Studienverlauf. Es ist also auch möglich, dass die TTR durch das Therapieergebnis (z. B. das Auftreten von Blutungen) selbst beeinflusst wurde, weshalb die TTR als subgruppenbildendes Merkmal ungeeignet ist. Auch Patientencharakteristika (z. B. Blutungsrisiko) können die VKA-Behandlung und damit die TTR beeinflusst haben. Insgesamt ist nicht abschließend sicher, ob mit der TTR allein durch die Qualität der VKA-Behandlung bedingte Unterschiede abgebildet sind. Damit bleibt aufgrund der länderspezifisch heterogenen Therapieergebnisse unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie den Effekt einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat abbilden. Entsprechend dieser Unsicherheit ist die ARISTOTLE-Studie trotz ausreichender Größe und methodischer Güte nicht für die Ableitung eines Belegs zum Zusatznutzen von Apixaban geeignet, sondern lediglich zur Ableitung von Hinweisen.

In der AVERROES-Studie wurde ASS mit 81 bis 324 mg täglich dosiert. Allerdings waren nur ca. 7 % der Patienten für eine ASS-Dosis außerhalb der Zulassung (50 mg bis 250 mg) vorgesehen. Demnach hat der pU separate Auswertungen für die zulassungskonform behandelten Patienten vorgelegt. Diese wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass systematische Übersichtsarbeiten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von ASS auf einen Einfluss der ASS-Dosis auf die Rate von Blutungskomplikationen auch in dem in der AVERROES-Studie eingesetzten Dosisbereich hindeuten [15,16]. Für das Merkmal ASS-Dosis zeigten sich in der AVERROES-Studie Effektmodifikationen u. a. bei den Endpunkten Gesamtmortalität, größere Blutungen und dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität. Die Interpretation der Ergebnisse zum Merkmal ASS-Dosis ist allerdings schwierig, da die ASS-Dosis zum einen ein Merkmal für das Komplikationsrisiko (z. B. für das Risiko von Blutungen) sein kann, da die Studienärzte die Dosis ggf. je nach Risiko für Blutungen oder Folgekomplikationen oder auch nach lokalen Gewohnheiten gewählt haben. Dafür spricht, dass sich die Ereignisraten innerhalb der Apixaban-Gruppe zwischen den nach geplanter ASS-Dosis getrennten Gruppen unterscheiden. Zum anderen kann die ASS-Dosis direkt das Therapieergebnis der Vergleichsgruppe beeinflussen, da in dieser (und nur in dieser) die gewählte ASS-Dosis auch eingesetzt wird. Da abschließend keine ausreichende Abgrenzung von Patientengruppen bezüglich der geplanten ASS-Dosis möglich ist (insbesondere auch nicht für zukünftige Therapieentscheidungen), werden die Ergebnisse zum Effektmodifikator ASS-Dosis nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Insgesamt ist jedoch die Aussagesicherheit der AVERROES-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung verringert, da unklar ist, ob die Ergebnisse allgemein auf mit ASS behandelte Patienten jeglichen Komplikationsrisikos übertragen werden können. Diese Unsicherheit wird allerdings dadurch, dass aus der AVERROES-Studie grundsätzlich nur Hinweise abgeleitet werden, bereits als ausreichend abgebildet angesehen.

Population

Das seitens des pU gewählte Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) umfasst alle erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Die innerhalb der Studie ARISTOTLE betrachtete Population (VKA-Population) entspricht diesen Einschlusskriterien. Aus den dargestellten Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur ASS-Population (Studie AVERROES) war jedoch zunächst nicht ersichtlich, ob diese die relevanten Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Patientenpopulation erfüllen.

Dabei war zunächst zu prüfen, ob innerhalb dieser Studie nur solche Patienten eingeschlossen wurden, deren Vorhofflimmern als nicht valvulär definiert war. Aus den vorliegenden Daten zur Studie geht hervor, dass lediglich Patienten mit valvulären Erkrankungen, die operationsbedürftig waren, explizit von der Studie ausgeschlossen wurden. Die weitere Prüfung der Anamnese der eingeschlossenen Patienten zeigte jedoch, dass valvuläre Erkrankungen (entsprechend auch valvuläres Vorhofflimmern) in diesem Patientenkollektiv

nur sporadisch auftraten (< 1 %). Folglich entspricht der Hauptanteil der Patienten (≥ 99 %) dem Einschlusskriterium nicht valvuläres Vorhofflimmern und somit der gemäß der zugelassenen Indikationserweiterung infrage kommenden Patientenpopulation. Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet werden für die Bewertung von Apixaban weiterhin nur solche Patienten betrachtet, die einen oder mehrere Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen [3]. Nach Rücksprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind die in der Fachinformation genannten Risikofaktoren (1. vorausgegangener Schlaganfall oder TIA, 2. Alter ≥ 75 Jahre, 3. Hypertonie, 4. Diabetes mellitus und 5. symptomatische Herzinsuffizienz [NYHA-Klasse \geq II]) als abschließend anzusehen [17]. In den Einschlusskriterien zur AVERROES-Studie wurden zusätzlich zu diesen 5 Risikofaktoren 2 weitere Faktoren genannt, die zum Einschluss der Patienten in die Studie führten. Eine Prüfung ergab jedoch, dass 86 % der Patienten aus der AVERROES-Population den Risikofaktor Hypertonie und damit der weitaus überwiegende Teil mindestens einen der 5 genannten Risikofaktoren aus der Fachinformation zu Apixaban erfüllte. Die betrachtete Population entspricht somit der geeigneten Zielpopulation laut Anwendungsgebiet.

Für die Nutzenbewertung von Apixaban innerhalb der ASS-Population werden im Zuge dieser Bewertung nur solche Patienten betrachtet, für die eine Therapie mit VKA ungeeignet ist. Innerhalb der AVERROES-Studie wurde unterschieden zwischen Patienten, die in der Vergangenheit bereits mit VKA therapiert worden sind und bei denen aufgrund der vorangegangenen Behandlung angenommen wurde, dass sie für eine VKA-Therapie ungeeignet waren (ca. 40 % der AVERROES-Studienpopulation) sowie VKA-Therapie-naiven Patienten, bei denen aufgrund ärztlicher Einschätzung bzw. persönlicher Voraussetzungen des Patienten angenommen wurde, dass sie für eine VKA-Therapie ungeeignet waren (ca. 60 % der AVERROES-Studienpopulation). Innerhalb der Population der VKA-naiven Patienten waren die mangelnde Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten, sich an Dosierungs- und Anwendungsvorgaben zu halten, die generelle Bereitschaft, sich einer VKA-Therapie zu unterziehen, sowie die ärztliche Einschätzung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer VKA-Therapie die häufigsten Gründe zur Annahme, dass diese Patienten für eine Therapie mit VKA ungeeignet sind. Somit wurde ein relevanter Anteil (ca. 60 %) der ASS-Population aufgrund von Entscheidungskriterien identifiziert, die im Einzelfall durch persönliche Einschätzung wie auch Präferenzen des Patienten sowie des behandelnden Arztes geprägt sein können. Objektivierbare klinische Kriterien, um die Eignung bzw. Nichteignung eines Patienten für die VKA-Therapie festzustellen, fehlten damit für die Mehrheit der Patienten. Für diese Patienten ist somit unklar, ob sie die relevante Zielpopulation für eine ASS-Therapie abbilden. Im Rahmen der Auswertungen zu dieser Studie erfolgte eine Betrachtung des Merkmals VKA-Eignung über die Subgruppe „ungeeignet für VKA-Therapie“ (erwartet vs. nachgewiesen).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit auf Deutschland (Heterogenität der eingeschlossenen Länder bezüglich der Qualität der INR-Zielwerterreichung und Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Einstellung) werden aus der ARISTOTLE-Studie maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet.
- Innerhalb der AVERROES-Studie werden nur Daten von solchen Patienten betrachtet, die im Rahmen der in Deutschland zugelassenen Dosierung von ASS (50 mg bis 250 mg) im betrachteten Anwendungsgebiet behandelt werden sollten. Effektmodifikationen zum Merkmal ASS-Dosis sind nicht abschließend interpretierbar, verringern jedoch die Ergebnissicherheit der AVERROES-Studie.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils im Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4B und 4C (jeweils Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befindet sich in Modul 4B und Modul 4C (jeweils Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für die Studie ARISTOTLE auf Studienebene vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann gefolgt werden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für die Studie AVERROES auf Studienebene vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann im Wesentlichen gefolgt werden. Allerdings hätte als „sonstiger Aspekt“ bemerkt werden sollen, dass die für den vorzeitigen Studienabbruch ursprünglich geplante Adjustierung von Effektschätzern und Konfidenzintervallen nicht durchgeführt wurde bzw. die adjustierten Ergebnisse der Interimsanalyse nicht im Dossier berichtet wurden.

Da die vom pU in beiden Modulen betrachteten Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität“, „Schlaganfall oder systemische Embolie“, „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“, „Tödlicher Schlaganfall“, „ISTH größere gastrointestinale Blutung“, „Tödliche Blutung“, „ISTH kleinere Blutung“ und „Alle Blutungen“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle übrigen Endpunkte in beiden Studien als niedrig. Dieser Bewertung kann im Wesentlichen gefolgt werden. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene hätte für alle Endpunkte mit Blutungen, die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ bemerkt werden müssen, dass Ereignisse von Patienten im Wesentlichen nur während des Zeitraums berücksichtigt wurden, in dem sie mit der zugewiesenen Therapie behandelt wurden. Für Patienten, die die Therapie

abbrachen, wurden Blutungen, UEs oder SUEs nicht berücksichtigt, wenn sie nach mehr als 2 bzw. 30 Tagen (je nach Art des Ereignisses) nach Therapieabbruch auftraten. Das ITT-Prinzip ist damit nur eingeschränkt eingehalten worden. Dennoch kann auch bei diesen Endpunkten in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurde zusätzlich der Endpunkt transitorische ischämische Attacke (TIA) für die Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.2 und den nachfolgenden Abschnitt 2.7.2.4.3). Für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial innerhalb der ARISTOTLE-Studie nachträglich bewertet und als niedrig eingestuft. Für die AVERROES-Studie hingegen lagen keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor und es erfolgte entsprechend keine Einstufung des Verzerrungspotenzials.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4B und Modul 4C (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Bereits im vorangegangenen Abschnitt 2.7.2.2 wurden Aspekte der Validität bzw. Relevanz der seitens des pU dargestellten Endpunkte präsentiert. Im Folgenden werden – im Sinne einer Gesamtübersicht – alle im Dossier (Modul 4) dargestellten Endpunkte gelistet und ihr Einschluss bzw. Nichteinschluss in diese Nutzenbewertung dargelegt sowie zusätzlich aufgenommene Endpunkte präsentiert. Folgende Endpunkte wurden vom pU als patientenrelevant bezeichnet und auch in der Nutzenbewertung dargestellt:

- Gesamtmortalität
- Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache sowie Kombinationen hieraus)
- zur Behinderung führender Schlaganfall
- systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (dieser Endpunkt wird vom pU im Dossier erwähnt, jedoch nicht explizit als patientenrelevant in die Bewertung eingeschlossen, da entsprechende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den eingeschlossenen Studien ARISTOTLE und AVERROES nicht erhoben wurden.)
- Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
- größere Blutungen
 - intrakranielle größere Blutungen
 - größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)

- klinisch relevante nicht größere Blutungen
- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Kombination: Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Mortalität

Nachfolgend wird dargestellt, welche Endpunkte zusätzlich zu den vom pU dargestellten in die Bewertung eingeschlossen wurden (zur Argumentation siehe Abschnitt 2.7.2.2):

- transitorische ischämische Attacke (TIA)

Nachfolgend ist gelistet, welche Endpunkte vom pU dargestellt, aber nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden (zur Argumentation siehe Abschnitt 2.7.2.2):

- Kombination: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) oder systemische Embolie
- Kombination: Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall
- tödlicher Schlaganfall
- kardiovaskuläre Mortalität
- größere gastrointestinale Blutung
- tödliche Blutung
- kleinere Blutung
- Kombination: alle Blutungen
- Krankenhauseinweisung (nur für die Studie AVERROES dargestellt)

Kommentare zu Ergebnissen

Da beim Endpunkt Myokardinfarkt innerhalb der betrachteten Studien ARISTOTLE und AVERROES auch solche Ereignisse erfasst wurden, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft werden (z. B. Myokardinfarkte, die allein anhand von Veränderungen kardialer Biomarker [z. B. von Troponin] erhoben wurden), wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt herabgestuft.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus dem vorherigen Bewertungsabschnitt 2.7.2.2 ergab sich für diesen Abschnitt die Anforderung, die Verfügbarkeit von relevanten Subgruppenmerkmalen zu den vorrangig betrachteten patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 2.4.1.2 und 2.4.2.2) zu prüfen. Für alle betrachteten Endpunkte lagen entsprechende Ergebnisse zu den als relevant erachteten Subgruppenmerkmalen vor. Diese wurden in die Gesamtbetrachtung der Ergebnisse einbezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in den Modulen 4B und in 4C (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [9].

VKA-Population

Zur Bewertung des Zusatznutzens innerhalb der VKA-Population wurden die Daten aus der Studie ARISTOTLE herangezogen. Der pU schätzt die Studie ARISTOTLE auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte als hoch aussagekräftig ein. Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie leitet der pU Belege für einen Zusatznutzen von Apixaban aus dieser Studie ab. Aus den in Abschnitt 2.7.2.4.1 genannten Gründen ist jedoch unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie den Effekt einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat abbilden. Entsprechend dieser Unsicherheit ist die Studie nicht für die Ableitung eines Belegs zum Zusatznutzen von Apixaban geeignet, sondern lediglich zur Ableitung von Hinweisen. Weiterhin liegt für den Endpunkt Myokardinfarkt – wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben – eine Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung vor. Laut Definition werden auch solche Myokardinfarkte im Rahmen der Studie erhoben und bewertet, die nicht als patientenrelevant anzusehen sind. Dies führt in Bezug auf die Ergebnisinterpretation zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden im Zuge dieser Bewertung innerhalb der VKA-Population die VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) betrachtet. In der vom pU herangezogenen ARISTOTLE-Studie wurde als VKA Warfarin verwendet. Dabei ist zu beachten, dass die Verordnungshäufigkeit von Warfarin im Vergleich zu Phenprocoumon in Deutschland bei ca. 1:99 liegt (4 Millionen vs. 376 Millionen verordnete Tagesdosen) [18].

Tabelle 35: Verordnung von Antikoagulanzen 2011. Angegeben sind die 2011 verordneten Tagesdosen

Arzneimittel	Wirkstoffe	DDD in Millionen
Marcumar	Phenprocoumon	137,9
Marcuphen-CT	Phenprocoumon	86,7
Falithrom	Phenprocoumon	84,8
Phenprogamma	Phenprocoumon	36,9
Phenpro.-ratiopharm	Phenprocoumon	23,1
Phenpro AbZ	Phenprocoumon	7,0
Coumadin	Warfarin	4,0
DDD: mittlere Tagesdosis		

Im Gegensatz zu Deutschland wird im internationalen Raum vorwiegend Warfarin in der VKA-Therapie eingesetzt. Somit sind internationale Studien zur VKA-Therapie in der Regel Warfarin-kontrolliert [19]. Zwar gehören beide Wirkstoffe zur Klasse der Vitamin-K-Antagonisten, beruhen also auf dem gleichen Wirkprinzip. Sie unterscheiden sich jedoch bezüglich ihrer Halbwertszeiten (30 h bei Warfarin vs. 16 h bei Phenprocoumon) [20] und somit möglicherweise auch in Bezug auf ihre pharmakologische Steuerung. Dies könnte zu unterschiedlichen Behandlungseffekten einer Phenprocoumon- vs. einer Warfarin-Therapie führen und sollte ggf. bei der Interpretation der Ergebnisse – insbesondere im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der vorgelegten Warfarin-Studie, berücksichtigt werden. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung ergeben sich hieraus jedoch keine weiteren Konsequenzen, da Warfarin eine zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA darstellt.

ASS-Population

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban innerhalb der ASS-Population wurden Daten aus der Studie AVERROES herangezogen. Dabei wurde nur die Teilpopulation von Patienten bewertet, die der in Deutschland zugelassenen ASS-Dosierung (≤ 250 mg) im betrachteten Anwendungsgebiet entspricht. Der pU schätzt die Studie AVERROES auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte als hoch aussagekräftig ein. Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie leitet der pU Belege für einen Zusatznutzen von Apixaban aus dieser Studie ab. Um aus den vorgelegten Daten jedoch – wie vom pU erfolgt – einen Beleg für einen Zusatznutzen ableiten zu können, besteht die Anforderung, dass regelhaft

mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie AVERROES nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [9]). Entsprechend wird die Aussagekraft dieser Studie lediglich als geeignet eingestuft für die Ableitung von Hinweisen zum Zusatznutzen von Apixaban. Wie zuvor beschrieben verringern auch Effektmodifikationen für das Merkmal ASS-Dosis die Ergebnissicherheit der AVERROES-Studie, dies erscheint jedoch dadurch, dass aus der AVERROES-Studie maximal Hinweise abgeleitet werden, ausreichend abgebildet.

Für den Endpunkt Myokardinfarkt liegt – wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben – auch für diese Studie eine Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung vor. Laut Definition werden auch solche Myokardinfarkte im Rahmen der Studie erhoben und bewertet, die nicht als patientenrelevant anzusehen sind. Dies führt in Bezug auf die Ergebnisinterpretation zu einer separaten Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in den Modulen 4B und 4C (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für die von ihm als relevant erachteten Populationen den in Tabelle 36 dargestellten Zusatznutzen.

Tabelle 36: Beanspruchter Zusatznutzen von Apixaban des pU

Population im Dossier (Modul 4B und 4C, jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3)	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des vom pU beanspruchten Zusatznutzens (Übereinstimmung mit vorliegender Nutzenbewertung: ja / nein)
Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind	VKA: Warfarin	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (nein; Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß in Abhängigkeit von Subgruppe: Alter < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt Alter ≥ 65 Jahre: beträchtlich)
Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind	ASS (≤ 250 mg)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (nein; Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen)
ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Der beanspruchte Zusatznutzen für Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind, beruht maßgeblich auf gleichgerichteten Effekten zugunsten von Apixaban sowohl für einige der erhobenen Nutzen- als auch Schadenendpunkte (z. B. Gesamtmortalität, Schlaganfall sowie diversen Endpunkte zu Blutungsereignissen).

Der beanspruchte Zusatznutzen für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind, beruht maßgeblich auf einer Senkung der Ereignisraten zu Schlaganfällen (Ausmaß: erheblich) und systemischen Embolien, die einer Zunahme von aus Sicht des pU klinisch gut kontrollierbaren Blutungsereignissen (Ausmaß: gering) gegenübersteht.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Wie in Abschnitt 2.7.2.8.1 bereits beschrieben, wurden im Gegensatz zur Einschätzung des pU für beide Studien maximal Hinweise für einen Zusatznutzen von Apixaban im betrachteten Anwendungsgebiet abgeleitet. Da für den Endpunkt Myokardinfarkt in beiden Studien eine Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung vorlag, wurde die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt separat in beiden Studien herabgestuft. Bezüglich der Subgruppenanalysen wurde eine Auswahl vorrangig zu betrachtender Subgruppenmerkmale und patientenrelevanter Endpunkte getroffen, auf Basis derer Nutzen- bzw. Schadenaussagen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bzw. ASS abgeleitet wurden (Abschnitte 2.4.1.2, 2.4.2.2 und 2.7.2.2). Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban ist Abschnitt 2.5 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung, deren Ursachen und Folgen sowie die Klassifikation anhand der Leitlinie für Vorhofflimmern der ESC [12,21].

Als Zielpopulation gibt der pU gemäß Fachinformation von Apixaban erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern an, die gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzen benötigen [3]. Diese Bedingung ist laut Fachinformation erfüllt, wenn mindestens einer der folgenden Risikofaktoren für Schlaganfälle und systemische Embolien vorliegt (sogenannter CHADS₂-Score): symptomatische Herzinsuffizienz (C wie *congestive heart failure*), arterieller Hypertonus (H), Alter ≥ 75 Jahre (A), Diabetes mellitus (D) oder Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese (S; die 2 gibt an, dass dieser Faktor doppelt zählt).

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet zudem 2 Patientengruppen festgelegt. Die erste Patientengruppe ist geeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (im Weiteren VKA-Population genannt), die zweite dagegen nicht (im Weiteren ASS-Population genannt).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf von Apixaban mit den Vorteilen des Medikaments gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Unter Apixaban treten laut pU weniger hämorrhagische Schlaganfälle und schwere Blutungen auf.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl aller GKV-Patienten, die sich für eine Therapie mit Apixaban eignen, in 5 Schritten (siehe Tabelle 37):

Tabelle 37: Herleitung der Zielpopulation des pU

Population	Anteil	Anzahl	Operationalisierung
a) GKV-Patienten mit VHF		1 441 940	Rotterdam-Studie (Erhebung 1990 bis 1993, niederländische Studienpopulation, n = 6808, Ausschlusskriterium: < 55 Jahre)
b) davon NVAF	89,1 %	1 284 769	„Valvulär“ wird als Addition von 3 Faktoren umgesetzt: Herzklappenersatz, Mitralklappenstenose und rheumatisch bedingte Klappenfehler. NVAF ist dann die Komplementärmenge.
c) davon Prophylaxebedarf	80,75 %	1 037 451	CHADS ₂ -Score \geq 1
d) davon keine Kontraindikation gegen Apixaban	99,44 %	1 031 641	Kontraindikation wird als Addition von 2 Faktoren umgesetzt: Dialyse oder Leberzirrhose.
e) davon geeignet für eine VKA-Therapie	76,7 % – 90,5 %	791 269 – 933 635	Die Spannen ergeben sich durch 2 vom pU vorgeschlagene Vorgehensweisen.
davon ungeeignet für eine VKA-Therapie	9,5 % – 23,3 %	98 006 – 240 372	
CHADS ₂ : Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter \geq 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA (2 Punkte); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NVAF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VHF: Vorhofflimmern; VKA: Vitamin-K-Antagonist; TIA: transitorische ischämische Attacke			

Bewertung des Instituts

Zu a): Die Daten der Rotterdam-Studie [22] wurden vor 20 Jahren erhoben (Basis 1990–1993). Die Studie bezieht sich zum einen nicht auf die deutsche Bevölkerung. Zum anderen wurden Patienten unter 55 Jahren ausgeschlossen. Insgesamt wurden 6808 Personen eingeschlossen.

Eine neuere Studie (Wilke et al. 2012) [23], basierend auf deutschen Krankenkassendaten von 8,3 Mio. Patienten aus den Jahren 2007 und 2008, gibt eine Prävalenz von Vorhofflimmern für alle Altersgruppen mit 2,132 % an. Gleichzeitig macht diese Studie differenzierte Prävalenzangaben nach Alter und Geschlecht. Multipliziert man diese mit der Anzahl der gesetzlich Versicherten [24], ergeben sich 1 663 866 Personen mit Vorhofflimmern unter den GKV-Versicherten.

Zu b): Der pU beachtet nicht, dass Mitralklappenstenosen häufig rheumatischen Ursprungs sind. Die beiden Werte dürfen also nicht additiv verwendet werden, um eine mögliche Doppelzählung zu vermeiden.

Zu c): Dieser Schritt lässt sich nachvollziehen.

Zu d): Der pU operationalisiert die Kontraindikation Nieren- und Leberinsuffizienz für Apixaban als Dialysepflicht oder Leberzirrhose. Hierdurch bleiben Patienten mit einer (noch) nicht dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 15 ml/min) unbeachtet. Andererseits unterschätzt der pU die Anzahl der Patienten mit einer Kontraindikation durch die reine Addition der Prävalenzwerte von Dialyse und Leberzirrhose. Die beiden Krankheitsbilder treten vor allem bei multimorbiden Patienten auf und können daher gleichzeitig auftreten.

Zu e): Der pU wählt 2 Vorgehensweisen, um die Patienten den beiden vom G-BA festgelegten Gruppen zuzuordnen. In der ersten Vorgehensweise definiert der pU alle Patienten als „ungeeignet“, die aufgrund eines Ereignisses wie eines hämorrhagischen Schlaganfalls, einer Krebserkrankung oder eines schwerwiegenden Blutungsereignisses als definitiv ungeeignet für eine VKA-Therapie gelten. In der zweiten Vorgehensweise definiert der pU alle Patienten als „ungeeignet“, die durch eine individuelle Nutzen-Schaden-Abwägung des behandelnden Arztes Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten, zum Beispiel bei mangelnder Einnahmetreue von VKA. In Kombination führen diese Definitionen der beiden Patientengruppen dazu, dass der Umfang komplementär zueinander größer bzw. kleiner wird. Diese Vorgehensweise des pU ist nachvollziehbar.

Die vorliegende Bewertung geht aber in Anbetracht der Verfügbarkeit aktuellerer Prävalenzdaten [23] davon aus, dass die GKV-Zielpopulation bei 1 190 447 Patienten (davon jeweils 912 948 bis 1 077 131 und 113 316 bis 277 499 für die VKA- und ASS-Population) liegt. Die Angabe des pU mit 1 031 641 Patienten (791 269 bis 933 635 und 98 006 bis 240 372 für die VKA- und ASS-Population) liegt unterhalb der Schätzung des Instituts.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht in den nächsten 5 Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung von einer steigenden Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern aus. Dies lässt sich nachvollziehen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU macht Angaben zu den beiden durch den G-BA definierten Patientengruppen: die (i) VKA-Population, geeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, und die (ii) ASS-Population, nicht geeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Für beide Patientengruppen beansprucht der pU einen erheblichen Zusatznutzen. In der Nutzenbewertung folgt das IQWiG dem pU jedoch nicht und identifiziert für die VKA-Population Subgruppen mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5). Für diese Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Der Anteil der unter 65-jährigen liegt bei ca. 15 % [23,24].

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Dauerbehandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt anhand der Fachinformation [3] an, dass 5 mg Apixaban 2-mal täglich oral verabreicht werden. Er beschreibt außerdem, dass eine Tagesdosisreduktion auf 5 mg für bestimmte Patienten gilt (Kreatininclearance 15 bis 29 ml/min oder 2 der folgenden Merkmale: mindestens 80 Jahre, Körpergewicht maximal 60 kg, Serumkreatinin mindestens 1,5 mg/dl).

In der VKA-Population nimmt der pU für die VKA-Therapie eine Behandlung mit Phenprocoumon an, da gemäß Arzneimittelverordnungsreport im Jahr 2011 98,95 % aller Patienten unter VKA-Therapie Phenprocoumon erhielten. Die Tagesdosis von Phenprocoumon beträgt laut Fachinformation zwischen 1,5 mg und 4,5 mg.

In der ASS-Population verwendet der pU ASS als zweckmäßige Vergleichstherapie mit einer Tagesdosis von 100 mg. Obwohl diese Dosierung in der Praxis in dieser Indikation üblich ist, kann laut Fachinformationen ASS mit einer Tagesdosis von 50 mg bis 250 mg verordnet werden.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Festpreise der beiden Vergleichstherapien der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.11.2012. Die Kostenangaben für Apixaban beruhen auf einer eigenen Berechnung des pU. Die angegebenen Preise sind nach Gesetzeslage bis zum 31.12.2012 korrekt. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich der Pflichtrabatt der Apotheke gemäß § 130 SGB V zum 01.01.2013 von 2,05 € (vom pU verwendet) auf 1,75 € reduziert hat.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Für die VKA gibt der pU zusätzliche Kosten an für die regelmäßigen Gerinnungskontrollen gemäß Fachinformation (7,80 € bis 10,40 € pro Jahr). Die Angaben sind plausibel.

Für Apixaban gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an. Laut Fachinformation sollten aber die Leberwerte vor dem Beginn einer Therapie mit Apixaban bestimmt werden [3]. Die Kosten für die Leberenzyme GOT und GPT sowie für das

Gesamtbilirubin belaufen sich nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) auf jeweils 0,25 € insgesamt also auf einmalig 0,75 € pro Patient.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für die VKA-Population beziffert der pU die Jahrestherapiekosten für Apixaban pro Patient mit 1279,51 €. Für die Jahrestherapiekosten der VKA-Therapie gibt er 35,07 bis 92,22 € an.

Für die ASS-Population beziffert der pU die Jahrestherapiekosten für Apixaban pro Patient mit 1280,23 €. Für die Jahrestherapiekosten der ASS-Therapie gibt er 11,22 € an.

Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel, obwohl bei ASS eine Spanne von 50 mg bis 250 mg herangezogen werden sollte (siehe Abschnitt 3.2.2). Die unterschiedlichen Kosten für Apixaban ergeben sich dadurch, dass Patienten mit Dosisreduktion in den jeweiligen Populationen unterschiedlich stark vertreten sind (siehe Abschnitt 3.2.2).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht Angaben zur Versorgungssituation, zu Kontraindikationen, zu Therapieabbrüchen, zu Patientenpräferenzen sowie zum ambulanten und stationären Bereich. Den erwarteten Versorgungsanteil von Apixaban schätzt der pU auf 17 % in der VKA-Population und auf 30 % in der ASS-Population.

Es bleibt aber fraglich, wie sehr sich die neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber VKA in der Therapie durchsetzen und wie sehr sich Apixaban gegenüber den beiden – bereits auf dem Markt befindlichen – neuen oralen Antikoagulanzen (Rivaroxaban und Dabigatran) behaupten kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der Zielpopulation in den beiden vom G-BA definierten Patientengruppen und zu den Kosten weichen von denen ab, die das Institut berechnet. Die Nutzenbewertung des IQWiG identifiziert Subgruppen mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens innerhalb der VKA-Population (siehe Abschnitt 2.5). Für diese Subgruppen macht der pU im Dossier keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen oder den Jahrestherapiekosten. Diese Subgruppen unterscheiden sich jedoch nicht systematisch nach Kosten, die sich durch die in der Fach- und Gebrauchsinformation vorgesehen Leistungen ergeben.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Apixaban und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend. In dem Anwendungsgebiet zur vorliegenden Dossierbewertung lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Apixaban ist für die folgenden 2 Anwendungsgebiete zugelassen:

- zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.
- zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II).

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich nur auf das 2. Anwendungsgebiet (Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit NVAf).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind (VKA-Population), ist der Zusatznutzen von Apixaban vom Alter der Patienten abhängig. Für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind (ASS-Population), gilt dies nicht. Tabelle 38 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 38: Zusammenfassung – Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
VKA-Population	VKA (Phenprocoumon oder Warfarin)	
Alter < 65 Jahre		Zusatznutzen nicht belegt
Alter \geq 65 Jahre		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ASS-Population	ASS	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ausgehend von den Prävalenzangaben in der Publikation Wilke et al. 2012 [23] berechnet das Institut 1 663 866 GKV-Versicherte mit Vorhofflimmern [24]. Folgt man den weiteren

Berechnungsschritten des pU, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 1 190 447 Patienten (davon jeweils 912 948 bis 1 077 131 und 113 316 bis 277 499 für die VKA- und ASS-Population). Die Nutzenbewertung durch das IQWiG identifiziert Subgruppen mit unterschiedlichen Ausmaßen des Zusatznutzens innerhalb VKA-Population (siehe Abschnitt 2.5). Für diese Subgruppen macht der pU im Dossier keine aussagekräftigen Angaben zur Prävalenz.

Tabelle 39: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Apixaban (VKA-Population)	791 269 bis 933 635	Die Publikation von Wilke et al. 2012 [23] ist der durch den pU zugrunde gelegten Rotterdam-Studie (Heeringa et al. 2006) [22] aufgrund aktuellerer Daten vorzuziehen. Hierdurch ergeben sich GKV-Zielpopulationen von 912 948 bis 1 077 131 ^b und 113 316 bis 277 499 ^b für die VKA- und ASS-Population. Der Anteil der unter 65-Jährigen liegt bei ca. 15 % [24].
Alter < 65 Jahre	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
Alter ≥ 65 Jahre		
Apixaban (ASS-Population)	98 006 bis 240 372	
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 ASS: Acetylsalicylsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VKA: Vitamin-K-Antagonist.		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU gibt bei den Jahrestherapiekosten für Apixaban ein gewichtetes Mittel anstelle einer Spanne an (5 mg bzw. 10 mg Tagesdosis). Zudem geht der pU davon aus, dass keine GKV-Zusatzleistungen für Apixaban anfallen.

Die durch die Nutzenbewertung des IQWiG identifizierten Subgruppen mit unterschiedlichen Ausmaßen des Zusatznutzens, unterscheiden sich nicht systematisch in den durch die Fach- und Gebrauchsinformation getriebenen Kosten.

Tabelle 40: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^b	Kommentar des Instituts
Apixaban	VKA-Population	1279,51	Im 1. Jahr: 1320,83 (Tagesdosis 5 mg); 1278,25 (Tagesdosis 10 mg). In Folgejahren reduzieren sich die Kosten jeweils um 0,75.	Die Kostenberechnung des Instituts basiert auf der Lauer-Taxe mit dem Stand 15.11.2012, da der pU zu diesem Zeitpunkt die Kosten recherchiert hat. Es wird jeweils die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt.
Phenprocoumon		35,07 bis 92,22	35,23 bis 92,49 ^c	
Warfarin		keine Angabe	36,07 bis 123,28 ^c	
Apixaban	ASS-Population	1280,23	Im 1. Jahr: 1320,83 (Tagesdosis 5 mg); 1278,25 (Tagesdosis 10 mg). In Folgejahren reduzieren sich die Kosten jeweils um 0,75.	
Acetylsalicylsäure		11,22	8,65 bis 19,35	
<p>a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. c: Die Kosten für Heparin im ersten Therapiejahr sind nicht enthalten. ASS: Acetylsalicylsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>				

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Apixaban wird in einer empfohlenen Dosis von 5 mg, 2-mal täglich in dauerhafter Behandlung eingenommen. Eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 2,5 mg ist vorzunehmen bei Patienten mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl oder Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min).

Apixaban ist unter Vorsicht anzuwenden bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung, erhöhten Leberenzymen, erhöhten Gesamt-Bilirubinwerten sowie erhöhtem Blutungsrisiko. Die Kombination von Apixaban mit ASS sollte bei älteren Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Apixaban ist nicht empfohlen bei einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min, für Patienten unter Dialyse oder mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Apixaban ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, klinisch relevanter akuter Blutung, Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, Läsionen oder klinischen Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung oder bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Antikoagulanzen.

Als Vorsichtsmaßnahme müssen Patienten unter Behandlung mit Apixaban auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden, bei Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden, bei begründeter Unterbrechung soll die Therapie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

Apixaban soll 48 bzw. 24 Stunden vor Operationen mit mittlerem bis hohem bzw. mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt und anschließend so bald wie möglich wieder aufgenommen werden.

Gerinnungstests (z. B. PT, INR und aPTT) werden durch den Wirkmechanismus von Apixaban gering und variabel beeinflusst.

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp wird nicht empfohlen. Weitere Wechselwirkungen mit mäßigen Inhibitoren wie auch mit Induktoren von CYP3A4 und P-gp sowie Thrombozytenaggregationshemmern und

nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind zu beachten. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen ist kontraindiziert.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren oder Stillenden vor.

Für Apixaban ist kein Antidot verfügbar, die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Überdosierung kann sinnvoll sein, bei nicht kontrollierbaren lebensbedrohlichen Blutungen kann die Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

Folgende Informationsmaterialien werden zur Verfügung gestellt:

- Fachinformation*
- Gebrauchsinformation*
- Fortbildungsmaterialien für Ärzte*

Im Risikomanagementplan wurden neben den Hinweisen in der Produktinformation folgende Maßnahmen zur Risiko-Minimierung vorgesehen: Maßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive verblindeter Adjudizierung der Blutungskomplikationen in pivotalen klinischen Prüfungen, Verschreibungs-Leitfaden für Ärzte, Patientenausweis, Entwicklungsplan für ein Antidot, Entwicklungsplan für einen Apixaban-Assay.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Eliquis 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Pfizer. A phase 2 study to evaluate the safety of apixaban in atrial fibrillation: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 03.10.2009 [Zugriff: 03.10.2009]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787150>.
5. Bayer. Aspirin protect 100 mg/ -300 mg: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Takeda. Acesal 250 mg: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pflieger. Godamed 50 mg ASS TAH Tabletten: Fachinformation [online]. 12.2009 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation: draft [online]. 09.07.2012 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130941.pdf.

11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions: E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-2429.
13. Bristol-Myers Squibb. Coumadin 5mg: Fachinformation [online]. 08.2008 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. European Medicines Agency. Eliquis: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002148/X/04/G [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf.
15. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(18): 2018-2024.
16. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95(10): 1218-1222.
17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. AW: Zulassungsstatus von Eliquis. E-Mail an IQWiG. 18.01.2013.
18. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). *Arzneiverordnungs-Report 2012: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer Medizin; 2012. S. 425-446.
19. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(19): 2441-2448.
20. Leiria TLL, Pellanda L, Haertel Miglioranza M, Tofani Sant'Anna R, Becker LS, Magalhães E et al. Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic [Portugiesisch]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(1): 41-45.
21. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14(10): 1385-1413.
22. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BH et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27(8): 949-953.

23. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 06.12.2012 [Epub ahead of print].

24. Bundesministerium für Gesundheit. Versichertenstatistik KM 6: Mitglieder, Familienangehörige [online]. 07.11.2012 [Zugriff: 15.03.2013]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2011.xls.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Ostermann, Helmut	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?